

CÁNCER 2

Jueves 6 de octubre de 2011. 15:30 a 17:30 h

Aula Profesor Schüller – Facultad de Medicina

Comunicaciones orales (10 minutos)

Modera: Beatriz Pérez

287. SNP EN 5P12 AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA DE BAJO GRADO Y RECEPTOR DE PROGESTERONA POSITIVO

R.L. Milne^a, J. Benítez^a, N. Malats^a, G. Chenevix-Trench^b, D.F. Easton^c, Breast Cancer Association Consortium^e

^aCentro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid; ^bQueensland Institute of Medical Research, Australia; ^cUniversity of Cambridge, Reino Unido.

Antecedentes/Objetivos: Publicaciones previas identifican SNP en la región cromosómica 5p12 asociados al riesgo de cáncer de mama globalmente, y al subtipo de tumores receptor de estrógeno (RE)-posi-

tivo, en particular. Aquí pretendemos confirmar la asociación para el SNP 5p12-rs10941679, así como analizar su heterogeneidad según subtipos definidos por distintas características histopatológicas de este tumor.

Métodos: Colaboraron en el presente estudio 37 estudios caso-control llevados a cabo en Europa, América del Norte, Australia y Asia, todos participantes en el consorcio internacional de estudios de asociación en cáncer de mama (BCAC). Se determinó el genotipo de 5p12-rs10941679 en un total de 40.972 pacientes con cáncer de mama invasivo, 1.398 con carcinoma ductal in situ (CDIS) y 46.334 controles, todas de raza caucásica, y de 3.007 casos invasivos y 2.337 controles de raza asiática. Se utilizaron modelos de regresión logística y polinómica ajustados para evaluar la asociación (OR e IC 95%) entre cáncer de mama y el SNP, globalmente y por subtipos de enfermedad, respectivamente.

Resultados: En mujeres caucásicas, se estimó un OR por copia del alelo G del 5p12-10941679 de 1,11 para cáncer de mama invasivo de (IC 95%, 1,08-1,14; $p = 7 \times 10^{-18}$) y de 1,10 (IC 95%, 1,01-1,21; $p = 0,03$) para CDIS. En mujeres asiáticas el OR fue similar para el cáncer invasivo (OR = 1,07; IC 95%, 0,99-1,15; $p = 0,09$). El análisis de los efectos de este SNP por subtipo reveló que la asociación se limitaba al riesgo de desarrollar tumores positivos para el receptor de progesterona (RP) (OR = 1,16; IC 95%, 1,12-1,20; $p = 1 \times 10^{-18}$ versus OR = 1,03; IC 95%, 0,99-1,07; $p = 0,2$ para tumores RP-negativos; p -heterogeneidad = 2×10^{-7}); No se observó heterogeneidad en el OR por expresión del RE independientemente de la debida a expresión del PR ($p = 0,2$). La asociación con 5p12-rs10941679 fue también mayor para tumores de bajo grado histológico (OR [IC 95%], 1,20 [1,14-1,25], 1,13 [1,09-1,16] y 1,04 [0,99-1,08] para grado 1, 2 y 3/4, respectivamente; p -tendencia = 5×10^{-7}).

Conclusiones: Estos resultados confirman de forma concluyente que la región 5p12 contiene un locus de susceptibilidad para el desarrollo de tumores mamarios RP-positivos y de bajo grado.

Financiación: FIS-PI081583, FP7-HEALTH-F2-2009-223175.

354. LASSO BAYESIANO Y AUC-RF EN LA DETECCIÓN DE SNP DE GENES INFLAMATORIOS ASOCIADOS A CÁNCER DE VEJIGA

E. López de Maturana^a, M.L. Calle^b, V. Urrea^b, N. Rothman^c, M. Kogevinas^d, J. Benítez^a, S. Petrus^b, S.J. Chanock^c, A. Tardón^e, M. García-Closas^c, A. González-Neira^a, A. Carrato^f, D.T. Silverman^c, F.X. Real^a, N. Malats^a

^aCNIO, Madrid; ^bUniversidad de Vic; ^cDCFG NCI, EE.UU.; ^dCREAL/IMIM, Barcelona; ^eIUOPA/U, Oviedo; ^fHospital Ramón y Cajal, Madrid.

Antecedentes/Objetivos: Detectar variantes genéticas implicadas en respuesta inflamatoria y asociadas al cáncer de vejiga (CV) aplicando métodos de aprendizaje automático y regresiones bayesianas regularizadas.

Métodos: Se genotiparon 887 SNP pertenecientes a 207 genes inflamatorios en 1.047 casos y 988 controles del estudio SBC/EPICURO. Para simular la complejidad etiológica de esta enfermedad se utilizó el modelo LASSO umbral bayesiano (LUB) y el algoritmo de aprendizaje automático AUC-RF. Ambos métodos estadísticos permiten analizar a la vez múltiples factores genéticos y ambientales potencialmente relacionados con el CV. Para el LUB, se consideró que los SNP presentaban asociación con CV si la probabilidad posterior de que el efecto del SNP fuera diferente de 0 era $> 80\%$. El algoritmo AUC-RF selecciona el subconjunto de covariables (SNP y variables ambientales) que presentan la mayor área bajo la curva ROC. Como criterio, se determinó que los SNP detectados por ambos métodos fueran relevantes en la aparición de CV. Los análisis se realizaron para el global de la muestra y para el subgrupo de no fumadores (147 casos y 277 controles) con el fin de eliminar el efecto del tabaco, el mayor factor de riesgo del CV.

Resultados: En el análisis de los datos globales, los SNP CASP3-rs3087455, IL6R-rs8192284, SCARB1-rs4765621, MAP2K4-rs4791489 y CD14-rs2569190 mostraron un efecto protector del CV (OR = 0,81-0,92), mientras que los PRF1-rs10999426, IL7R-rs1494555, ABCA1-rs2230806, MASP1-rs710459, TLR2-rs3804099, IL17C-rs899729, FADD-rs7939734 y ICAM1-rs5498 estuvieron relacionadas con un mayor riesgo (OR = 1,10-1,20). Respecto al análisis de los datos de no fumadores, se detectaron 2 polimorfismos asociados a CV por ambos métodos NFKBIA-rs696 (OR = 1,16) y BCL10-rs2647396 (OR = 0,89).

Conclusiones: La aplicación de LBU y AUC-RF permitió la detección de variantes génicas asociadas a cáncer de vejiga, alguna de las cuales ha sido relacionada con diferentes tipos de cáncer, incluido el de vejiga, en otros estudios. Estas herramientas estadísticas permiten superar las limitaciones de los clásicos análisis de regresión con un único marcador, minimizan el impacto del problema de tener un alto número de covariables en relación al número de datos y previenen el sobreajuste del modelo. Es necesario replicar los resultados obtenidos en este estudio con datos de otras poblaciones.

484. ESTUDIO PRONÓSTICO PANGENÓMICO DEL CÁNCER DE VEJIGA BASADO EN UN ENFOQUE FUNCIONAL

A.C. Picornell^a, S.J. Chanock^b, A. Valencia^a, N. Rothman^b, M. García-Closas^b, D.T. Silverman^b, J. Herranz^a, V. de la Torre^a, C. Boullousa^a, M. Vázquez^a, M.L. Calle^c, A. Tardon^d, M. Kogevinas^e, F.X. Real^{a,f}, N. Malats^a

^aCNIO; ^bNCI, EE.UU.; ^cUniversidad de Vic; ^dIUOPA; ^eCREAL/IMIM; ^fUPF.

Antecedentes/Objetivos: Debido al carácter crónico de la enfermedad, los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga requieren ser controlados clínicamente de forma periódica, lo que repercute en su calidad de vida. Ello hace que el tratamiento de este cáncer sea el más caro en términos de coste por paciente. Aún no se descubierto ningún marcador genético que prediga la evolución del cáncer de vejiga. El objetivo del presente estudio es la identificación de grupos de SNP asociados a funciones biológicas que predigan la evolución de este cáncer.

Métodos: Se trabajó con una cohorte de 1.300 pacientes del estudio SBC/EPICURO. La cohorte tuvo un seguimiento anual, reportando información clínica detallada a lo largo de más de 10 años para los eventos considerados (recurrencia, progresión y mortalidad por cáncer). Se genotipó el ADN de los casos usando la plataforma Illumina Infinium HumanHap 1M. Un total de 1.071 pacientes con información genética, clínica y de seguimiento fueron seleccionados para el análisis. Se analizó el valor predictivo independiente de cada SNP para cada evento aplicando un análisis de supervivencia multivariante basado en la regresión de Cox. Se consideraron dos subgrupos de cáncer, tres eventos y cuatro modos de herencia (MdH). Se generaron listados de SNP asociados a los p-valores mínimos de sus cuatro MdH analizados para cada evento. Estos listados se evaluaron mediante tres métodos de análisis de grupos génicos (ALIGATOR, i-GSEA4GWAS y GSA-SNP). Estos métodos aplican un algoritmo de anotación automático, asociando los valores predictivos de los SNP a los genes más cercanos y efectúan un análisis de enriquecimiento genético. Así, se determina si la alteración de algún grupo de SNP asociados a una función biológica ofrece un valor predictivo para el desarrollo del cáncer.

Resultados: Los distintos métodos estudiados ofrecen resultados relativamente discordantes entre sí. El porcentaje de concordancia según el evento y el tipo de función biológica evaluada entre i-GSEA4GWAS y GSA-SNP está entre 15-37%; en cambio, con ALIGATOR es inferior al 5%. Pese a todo, se aprecia globalmente una tendencia a la alteración de elementos del sistema inmune y del metabolismo de piruvato y glucosa.

Conclusiones: Este nuevo enfoque basado en el análisis del papel de las funciones biológicas complementa a los basados en marcadores genéticos independientes. Ello proporciona una perspectiva biológica más amplia de la información subyacente al conjunto de valores predictivos obtenidos mediante una estrategia basada en el análisis independiente de SNP.

638. SUPERVIVENCIA DE CÁNCER DE MAMA: ESTUDIO COOPERATIVO EN 10 REGISTROS DE CÁNCER DE POBLACIÓN ESPAÑOLES

M.J. Sánchez^{a,b}, J. Sánchez-Cantalejo^a, Y.L. Chang^a, E. Almar^c, A. Torella^d, R. Jiménez^e, N. Larrañaga^{b,f}, R. Marcos^{b,g}, J. Perucha^h, M.D. Chirlaque^{b,i}, E. Ardanaz^{b,j}, C. Martos^{k,l}, E. Sánchez-Cantalejo^{a,b}

^aEscuela Andaluza de Salud Pública; ^bCIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); ^cRegistro de Cáncer de Albacete; ^dRegistro de Cáncer de Castellón; ^eRegistro de Cáncer de Cuenca; ^fSubdirección de Salud Pública de Gipuzkoa; ^gUnitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona, Institut Català d'Oncologia, Girona; ^hRegistro de Cáncer de La Rioja; ⁱRegistro de Cáncer de Murcia; ^jInstituto de Salud Pública de Navarra; ^kInstituto Aragonés de Ciencias de la Salud; ^lCentro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia.

Antecedentes/Objetivos: Estimar la supervivencia relativa (SR) a 1 y 3 años del cáncer de mama en España, según grupos de edad y estadio e identificar diferencias en la supervivencia entre áreas geográficas.

Métodos: Estudio de seguimiento de base poblacional, basado en la información de 10 registros de cáncer de población españoles (Albacete, Castellón, Cuenca, País Vasco-Gipuzkoa, Girona, Granada, La Rioja, Murcia, Navarra y Zaragoza), que cubren el 20% de la población española, y que participan en el "Estudio Español de Alta Resolución de Cáncer de Mama". Se incluyeron todos los casos de cáncer de mama invasivos (n = 3.474) incidentes en el año 2005 en mujeres residentes en las 10 áreas geográficas. Se excluyeron los casos cuya única información procedía del certificado de defunción (n = 11). Variables estudiadas: edad (25-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-99 años), fecha de diagnóstico, estadio al diagnóstico (TNM, 6.^a ed.), área geográfica, estado vital y fecha de seguimiento. Se realizó un seguimiento activo (revisión de documentación clínica) y pasivo (enlace de datos con el Índice Nacional de Defunciones) de los casos para conocer su estado vital a 01/01/2009. Se estimó la SR y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a 1 y 3 años del diagnóstico, mediante un análisis de cohorte, utilizando el método Pohar-Perme. Las tablas de vida se construyeron usando el método de Elandt-Johnson.

Resultados: Para el conjunto, la SR de cáncer de mama a 1 y 3 años fue del 96% (IC 95%, 94,8-96,4) y 90% (IC 95%, 88,7-91,3), respectivamente. Según el área geográfica, la SR a 1 año varió entre 93-98%, y a 3 años entre 87-93%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La SR a 1 año disminuyó con la edad, pasando de 99% en mujeres jóvenes (menores de 45 años) a 89% en las de 75 y más. La SR a 3 años también disminuyó con la edad, de 93% (menores 45 años) a 79% (75 y más). Globalmente, la SR a 1 y 3 años disminuyó significativamente en los casos diagnosticados en estadio IV (SR a 1 año: 65% y a 3 años: 38%).

Conclusiones: El cáncer de mama en la mujer se sitúa entre los cánceres de mejor pronóstico. La supervivencia del cáncer de mama a 1 y 3 años en el estudio fue similar a la media europea. Se observaron diferencias en la supervivencia del cáncer de mama a 1 y 3 años, según grupos de edad, área geográfica y estadio en el momento del diagnóstico. Estas diferencias podrían ser parcialmente atribuibles a variaciones en los patrones asistenciales entre las áreas geográficas.

Financiación: ISCIII: PI07/0724; PI07/0606; PI07/0700; PI07/1161; PI07/0439; PI07/0718; PI07/1063.

816. DISTRIBUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LOS PATRONES MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA

M. Puig Vives^{a,b}, M.J. Sánchez^{c,d}, A. Torrella-Ramos^e, C. Martos^f, E. Ardanaz^{c,g}, M.D. Chirlaque^{c,h}, J. Peruchaⁱ, J.M. Díazⁱ, A. Mateos^k, M. Machón^{cl}, R. Marcos-Gragera^{a,c}

^aUnitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona, Institut Català d'Oncologia; ^bDepartament d'Economia, Universitat de Girona; ^cCIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP); ^dEscuela Andaluza de Salud Pública; ^eRegistro de Cáncer de Castellón; ^fInstituto Aragonés de Ciencias de la Salud; ^gRegistro de Cáncer de Navarra; ^hRegistro de Cáncer de Murcia; ⁱRegistro de Cáncer de la Rioja; ^jRegistro de Cáncer de Cuenca; ^kRegistro de Cáncer de Albacete; ^lSubdirección de Salud Pública de Guipúzcoa.

Antecedentes/Objetivos: Existen distintos subtipos moleculares de cáncer de mama (CM) según la expresión génica y las características inmunofenotípicas. Esta clasificación es importante para definir el tratamiento de la enfermedad y su naturaleza. Los objetivos del estudio fueron: 1) Describir las características clinicopatológicas de los distintos patrones moleculares del cáncer de mama (CM). 2) Analizar la supervivencia entre patrones moleculares.

Métodos: Se utilizó la información proporcionada por los 10 registros que participaron en el "Estudio Español de Alta Resolución de Cáncer de Mama" (Albacete, Castellón, Cuenca, Gipuzkoa, Girona, Granada, La Rioja, Murcia, Navarra y Zaragoza), que cubren el 20% de la población española. Se incluyeron todos los casos de CM invasivo (ICD-10: C50.0-C50.9) diagnosticados, mayoritariamente, en el año 2005. La fecha de seguimiento para los análisis de supervivencia es 31/12/2008. Se clasificaron los tumores según los subtipos moleculares definidos por los marcadores moleculares: luminal A (LA, receptores hormonales positivos y erb2 negativo), luminal B (LB, receptores hormonales positivos y erb2 positivos), Erb2 (receptores hormonales negativos y erb2 positivos) y triple negativo (TN, receptores hormonales negativos y erb2 negativo). Se analizó la supervivencia de cada subtipo utilizando el método Kaplan-Meier y regresión de COX. Se describieron las características clinicopatológicas de los subtipos moleculares (estadiaje, grado histológico, edad).

Resultados: Se identificaron 3.474 casos de CM, de los cuales 2.652 se clasificaron según el subtipo molecular. De éstos, el 52,7% fueron LA, el 9,2% LB, el 5,6% Erb2, el 9,3% TN y el 23,2% no se pudieron clasificar; la supervivencia a los 3 años fue del 92,0, 88,3, 83,4 y 78,3%, respectivamente ($p < 0,001$). Ajustando por grado, edad y estadiaje se mantiene el valor pronóstico del patrón molecular del CM. Los LA tuvieron una media de edad significativamente mayor ($60,53 \pm 14,32$ años) que el resto de subtipos moleculares y se diagnosticaron en un estadio más precoz. En el grupo de edad al que se dirigen los programas de cribado (50-69 años), el 30,8% de Erb2, el 35,6% de TN y la mitad de LA y LB fueron diagnosticados por el programa de cribado.

Conclusiones: Los resultados de nuestro estudio revelan diferencias significativas en las características clinicopatológicas y en la supervivencia de los diferentes patrones moleculares del cáncer de mama, con lo cual se confirma su valor pronóstico.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III. PI07/0724; PI07/0606; PI07/0700; PI07/1161; PI07/0439; PI07/0718; PI07/1063.

1006. FACTORES REPRODUCTIVOS Y RIESGO DE LINFOMA EN EL ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EPILYMPH-EUROPA

L. Costas^a, D. Casabonne^a, Y. Benavente^a, C. Robles^a, N. Becker^b, P. Boffetta^{c,d}, P. Brennan^d, P. Cocco^e, L. Foretova^f, M. Maynadié^d, A. Staines^g, E. Kane^h, A. Nieters^b, S. de Sanjosé^a

^aInstitut Català d'Oncologia, España; ^bGermany; ^cUSA; ^dFrance; ^eItaly; ^fCzech Republic; ^gIreland; ^hUK.

Antecedentes/Objetivos: El posible impacto de factores hormonales en la linfomagénesis es poco conocido. La incidencia de linfoma es más

alta en hombres que en mujeres para la mayoría de subtipos, sugiriendo una asociación subyacente. Nuestro objetivo fue investigar la asociación entre factores hormonales y reproductivos con el riesgo de linfoma.

Métodos: El estudio Epilymph es un estudio multicéntrico de casos y controles llevado a cabo en 6 países europeos desde 1998 hasta 2004. En el presente análisis se incluyeron las mujeres con diagnóstico incidente de linfoma de células T (n = 55), de linfoma de Hodgkin (n = 137) o de linfoma no-Hodgkin de células B (B-LNH; n = 816), incluyendo sus subtipos más comunes y sus respectivos controles apareados por frecuencia por edad, género y centro.

Resultados: El riesgo de LNH, tanto de células T como B descendió linealmente con el número de hijos (variable continua en mujeres con hijos para T-NHL: 28% [IC 95%, 6-45], y para B-NHL: 14% [IC 95%, 7-20]), mientras que no se observó esta asociación para el linfoma de Hodgkin. Por subtipos de B-NHL, estas asociaciones se hallaron para la leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (21%, IC 95%, 9-31) y para linfoma B difuso de células grandes (LBDCG; 14%; IC 95%, 3-23). Globalmente, los anticonceptivos hormonales no se asociaron al riesgo de linfoma. En mujeres usuarias por un periodo corto (< 5 años) se identificó un aumento de riesgo de B-NHL, de LBDCG y de linfoma folicular respecto a las no consumidoras no explicable por factores de confusión. Sin embargo, el uso de 5 o más años no mostró ninguna asociación significativa respecto al no uso.

Conclusiones: La paridad podría explicar parte del menor riesgo de linfoma en mujeres. La asociación con anticonceptivos hormonales es poco compatible con los parámetros habituales de causalidad. Dada la importancia de esta exposición es pertinente replicar estos resultados.