

MESA ESPONTÁNEA VII

Viernes, 29 de octubre de 2010. 09:00 a 10:30 h

Auditorio 2

Estudio multicaso-control de base poblacional (MCC-Spain)

Moderadora: Manolis Kogevinas

Antecedentes/Objetivos: La Acción Transversal del Cáncer fue una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III para impulsar la investigación en cáncer. Gracias a ella, el CIBER de Epidemiología y Salud Pública puso en marcha el estudio MCC-Spain, un estudio multicéntrico poblacional muy amplio para investigar los factores ambientales y genéticos de tumores frecuentes en nuestro país cuyos factores de riesgo no son suficientemente conocidos. Inicialmente se incluyeron los siguientes: el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer gastroesofágico. Posteriormente se añadió la leucemia linfática crónica. Esta iniciativa significa probablemente el más amplio estudio epidemiológico colaborativo en España.

Resumen: En esta mesa queremos presentar MCC-Spain a los epidemiólogos españoles. En ella se comentará la organización del estudio y aspectos metodológicos relacionados con el diseño poblacional la incorporación de múltiples cánceres, las principales hipótesis incluidas en el mismo, las variables y biomarcadores que se utilizarán para investigar estas hipótesis y las posibilidades del estudio como plataforma de información para otros tumores, como la reciente inclusión de la leucemia linfática crónica. El reclutamiento de casos y controles se inició en 7 provincias (Barcelona, Madrid, Asturias, Gipuzkoa, Navarra, León y Murcia), a las que se han unido recientemente otras 4 (Cantabria, Granada, Huelva y Valencia). Además de los grupos implicados en el diseño y trabajo de campo, colaboran en él otros muchos grupos de epidemiólogos, clínicos, e investigadores de laboratorio. Se presentan ponencias de 6 de 10 minutos, para comentar las características propias del diseño y los fundamentos y el interés de algunas de las hipótesis específicas que se están abordando en el estudio. Finalmente se presentará la ampliación del estudio a otra patología tumoral (LLC).

315. MARCADORES DE RESPUESTA INMUNE Y LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA: HERPESVIRUS, POLIOMAVIRUS, EXPOSICIONES A PRODUCTOS QUÍMICOS Y ENVEJECIMIENTO EN EL CONTEXTO DEL ESTUDIO ESPAÑOL MULTICASO-CONTROL (MCC-ESPAÑA)

D. Casabonne, L. Costas, Y. Benavente, E. González-Barca, A. Salar, E. Campos, S. de Sanjosé, en Representación del Grupo MCC-LLC

Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC), Programa de Investigación de Epidemiología del Cáncer, Institut Català d' Oncologia, IDIBELL, CIBERESP; Departamento de Hematología Clínica, Institut Català d' Oncologia, Barcelona; Departamento de Hematología Clínica, Hospital Universitari del Mar, Barcelona; Unidad de Hematopatología, Centro de Diagnóstico Biomédico del Hospital Clínic, Barcelona.

Antecedentes/Objetivos: La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es una enfermedad caracterizada por un desajuste del sistema inmune y del que sólo una mínima parte se explica por factores de riesgo tales como el tener antecedentes familiares de LLC, ser hombre, caucásico o estar expuesto a químicos agrícolas. La LLC es la leucemia más común con un rango de incidencia en España de $5,4-8,9 \times 10^5$. El objetivo de nuestro estudio, es investigar marcadores de respuesta inmune relacionados con el envejecimiento, las infecciones víricas, las exposiciones ocupacionales y químicas en pacientes diagnosticados de LLC para

compararlos con controles poblacionales. Además un subgrupo de LLC serán secuenciadas completamente.

Métodos: El estudio MCC ha ampliado en 2010 el reclutamiento de casos con inclusión de las LLC. Se reclutarán 500 nuevos casos que se aparejarán a los controles por edad, sexo y área de residencia. Las áreas de estudio incluyen Barcelona, Asturias y Salamanca y se realiza en colaboración con el International Cancer Genome Consortium (ICGC) de las LLC. Se recogerán cuestionarios y muestras biológicas. Las medidas incluyen: respuesta aberrante de anticuerpos al virus del Epstein Barr (VEB), miRNA y carga viral de DNA de VEB, respuesta de anticuerpos a poliomavirus, medidas de bifenilos policlorinados y de otros químicos persistentes en plasma, evaluación de exposiciones ocupacionales y de polimorfismos asociados con la respuesta inmune y el metabolismo. En un subgrupo de casos y como parte del estudio ICGC se realizará una secuenciación genética completa. Los análisis estadísticos del estudio se basarán principalmente en modelos de regresión logística y en análisis de componentes principales.

Resultados: Los centros de Barcelona ya ha comenzado el trabajo de campo. Hasta el momento, se han reclutado 36 casos en el Institut Català d'Oncologia, 52 en el Hospital Clínic y 462 controles poblacionales.

Conclusiones: Este estudio permitirá mejorar la comprensión del desajuste del sistema inmune de los pacientes con LLC e identificar nuevos marcadores moleculares implicados en la enfermedad, utilizando el estudio de LLC más grande hasta el momento en España. La estructura del MCC permite la incorporación de nuevas localizaciones tumorales frecuentes maximizando recursos.

385. MEDICAMENTOS: RIESGOS Y OPORTUNIDADES DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER. ESTUDIO MCC-SPAIN

V. Moreno, M. Crous-Bou, E. Guinó, en nombre de MCC-Spain

Institut Català d'Oncologia (ICO); Institut d'Investigació de Bellvitge (IDIBELL); Universitat de Barcelona (UB).

Antecedentes/Objetivos: El uso crónico de ciertos medicamentos como los AINEs, las hormonas y las estatinas se ha asociado a una modificación del riesgo de padecer cáncer. Los ensayos clínicos previos a la comercialización están enfocados a demostrar eficacia y seguridad respecto a efectos adversos graves pero no tienen una duración suficiente para identificar efectos que precisan largos períodos de inducción como el cáncer. Afortunadamente, con excepción de los medicamentos hormonales (anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva) que podrían aumentar el riesgo de cáncer de mama y cuello del útero, la mayoría de las asociaciones identificadas corresponden a efectos protectores por lo que se convierten en oportunidades para la prevención. Los ejemplos más claros son el efecto protector de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina en cáncer colorrectal y posiblemente otros cánceres. Lo mismo ocurre con las estatinas y posiblemente con los bifosfonatos en cáncer de mama. Los estudios de casos y controles proporcionan una oportunidad para identificar estas asociaciones y el estudio MCC-Spain, por su diseño que emplea controles poblacionales, permitirá evaluar en nuestro entorno el efecto de la exposición crónica a medicamentos.

Métodos: El estudio MCC-Spain tiene un diseño de casos y controles multicéntrico de base poblacional. Pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, mama, próstata, gastroesofágico o leucemia mieloide crónica se compararán con un grupo común de controles poblacionales. Los individuos son entrevistados en persona y, para evaluar las hipótesis relacionadas con el consumo crónico de medicamentos, se interroga por antecedentes de una lista amplia de enfermedades crónicas y a continuación por la medicación asociada. De cada medicamento se intenta recoger el nombre comercial, la indicación, la dosis y la duración de la exposición. Las exposiciones recogidas se codifican siguiendo la

clasificación ATC que permite definir grupos con mecanismos de acción similar. Se evalúa el riesgo asociado a estos grupos de medicamentos, intentando considerar la duración de la exposición. En estos análisis es esencial considerar la posible confusión por la indicación, por ello las enfermedades que motivan la prescripción se consideran en los análisis. Los sujetos del estudio también contribuyen con una muestra de sangre para poder realizar análisis genéticos que informen sobre posibles interacciones entre genes del metabolismo o receptores y el riesgo de cáncer.

Conclusiones: El análisis de la exposición a medicamentos en pacientes con cáncer permite definir el perfil de seguridad a largo plazo de los medicamentos e identificar potenciales estrategias de quimio-prevención.

536. INFECCIONES, MICROBIOTA Y CÁNCER: ESTUDIO MCC-SPAIN

N. Aragonés, R. del Campo, en nombre de MCC-Spain

Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII; Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal; CIBERESP.

Antecedentes/Objetivos: MCC-Spain es un estudio multicaso-control de base poblacional en tumores frecuentes en población española. Esta comunicación, enmarcada en la mesa temática de MCC, presenta las hipótesis infecciosas del estudio y su abordaje en el proyecto.

Métodos: Se reclutarán aproximadamente 1.300 casos de cáncer colorrectal, 1.000 de mama y de próstata, 500 de gastroesofágico y 500 de LLC. Se plantean inicialmente dos líneas de investigación: el papel carcinogénico de los agentes infecciosos y la implicación de la microbiota en el cáncer.

Resultados: Los agentes infecciosos con potencial carcinogénico son diversos y, aunque algunos comparten rasgos biológicos –como su capacidad de producir infecciones crónicas– presentan características epidemiológicas y mecanismos de carcinogenicidad específicos. La relación agente infeccioso-huésped depende del microorganismo (factores de virulencia) y del huésped (edad, sexo, sistema inmune o comorbilidad). Existen además factores moduladores de la relación que contribuyen a la transición de infección a neoplasia, incluyendo hábitos de vida –tabaquismo o dieta–, exposiciones ambientales –radiaciones UV–, influyendo también la ecología interna del organismo. El cáncer gástrico presenta una distribución geográfica muy singular en España. En MCC se estudiará el papel de la infección por *H. pylori* y genes asociados a virulencia (*CagA* y *VacA*) o a la adhesión (*BabA*) y su interacción con variables epidemiológicas –dieta, agua de bebida, tabaco– y genéticas de los sujetos en la aparición del proceso maligno. Además, se profundizará en el papel jugado por infecciones comunes como el virus Epstein Barr en la etiopatogenia de las leucemias linfáticas crónicas. Recientemente ha ganado interés el estudio del papel de la microbiota del tubo digestivo y su interacción con la dieta en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas (Chron), cáncer colorrectal o la obesidad. La microbiota juega un papel fundamental en aspectos centrales de la nutrición como la digestión de carbohidratos, la síntesis de vitaminas o el metabolismo de los ácidos biliares y, en algunos casos, síntesis productos tóxicos a partir de compuestos presentes en la dieta. En MCC se recoge tejido fresco en una submuestra de casos de estómago y colorrectales para genotipar la microbiota existente en tejido sano y tejido inflamatorio peritumoral, y estudiar cambios en la microbiota de ambas zonas. Además, se analizarán diferencias en la microbiota en relación con variables epidemiológicas de interés.

Conclusiones: Actualmente no hay dudas sobre el papel de diversos agentes infecciosos en la etiología del cáncer. Es necesario investigar los factores que modulan la transformación de una infección crónica en un proceso tumoral.

Financiación: CIBERESP; FIS.

543. FACTORES HORMONALES, DISRUPCIÓN ENDOCRINA Y CÁNCER. ESTUDIO MCC-SPAIN

M. Pollán, G. Castaño, B. Pérez-Gómez

Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL); CIBERESP; en nombre del Grupo MCC-Spain.

Antecedentes/Objetivos: MCC-Spain investiga los determinantes de tumores frecuentes en población española para los que el conocimiento etiológico es insuficiente. Esta comunicación, enmarcada en la mesa temática de MCC-Spain, presenta las hipótesis hormonales del estudio y la forma de abordarlas.

Métodos: Estudio caso-control que recluta 2.000 controles poblacionales, 1.000 casos de cáncer de mama, 1.000 de próstata, 1.300 de colorrectal y 500 gastroesofágicos. Los primeros tienen un importante componente hormonal. También existe evidencia de influencia hormonal en los tumores digestivos. Se discuten a continuación las hipótesis hormonales.

Resultados: Ambiente hormonal intraútero: el entorno hormonal uterino modula el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Los estudios epidemiológicos utilizan marcadores indirectos: peso al nacer, edad materna, edad gestacional y nacimiento gemelar. Los resultados prueban la importancia de este entorno en el cáncer de mama y sugieren su implicación en el de próstata. Los estudios en cáncer colorrectal son escasos. En MCC, utilizamos además 2 rasgos fenotípicos indicadores de exposición intrauterina a andrógenos: el ratio 2D:4D y la distancia anogenital. Grasas y hormonas: la distribución de la grasa tiene diferente patrón por sexos, con un importante componente hormonal. El patrón androide se caracteriza por una disposición central de la grasa, mientras que los estrógenos favorecen la acumulación periférica. El tejido graso, principalmente el visceral, se comporta como un órgano endocrino. Además, juega un papel determinante en la provisión de estrógenos en la mujer tras la menopausia. En el hombre, los andrógenos producidos tras la pubertad tienden a reducir la cantidad de tejido graso, siendo el grado de adiposidad central un indicador de hipandrogenicidad. MCC recoge información autorreferida del fenotipo puberal y medición de cintura y cadera para estimar el grado de adiposidad central. Estas medidas se correlacionan con la obesidad, factor también de riesgo, aspecto a tener en cuenta en el análisis. Disrupción endocrina: multitud de sustancias ubicuas en el ambiente presentan efectos hormonales, principalmente estrogénicos. Estas sustancias son lipofílicas y bioacumulables. A pesar de la evidencia experimental, los estudios epidemiológicos sobre el efecto aislado de determinados disruptores, como DDT y otros plaguicidas, no muestran una clara asociación. Sin embargo, la lista de xenoestrógenos es extensa y su efecto es aditivo, por lo que biológicamente es más interesante considerar el efecto conjunto. Un grupo de MCC, ha publicado un test de carga xenoestrogénica global que ha utilizado ya en muestras de tejido adiposo. En MCC se medirá este marcador en suero, debido a la dificultad de obtener tejido adiposo en personas sanas. Se dispone de tejido adiposo en un subgrupo de casos, lo que permitirá correlacionar niveles del biomarcador en ambos sustratos.

Conclusiones: Los efectos biológicos hormonales, especialmente durante períodos críticos de la vida, constituyen una importante área de investigación en el complejo proceso de carcinogénesis.

Financiación: Acción Transversal del Cáncer, CIBERESP; FIS PI081770.

578. CONTAMINANTES DEL AGUA Y CÁNCER EN ESPAÑA. ESTUDIO MCC SPAIN

C. Villanueva, G. Castaño-Vinyals, Grupo MCC Spain

CREAL; IMIM-Hospital del Mar; CIBERESP.

Antecedentes/Objetivos: Los subproductos de la desinfección son contaminantes ubicuos del agua asociados a diversos tipos de cáncer,

incluyendo el colorrectal. El nitrato en agua potable se ha asociado a cáncer de estómago. El arsénico y otros metales traza se han asociado a diversos tipos de cáncer, incluyendo el colorrectal, gastroesofágico, próstata y mama. Sin embargo, la evidencia de carcinogenicidad en humanos no es concluyente. Nos proponemos evaluar la exposición a subproductos de la desinfección, nitrato y metales traza en la población del estudio MCC Spain y evaluar el riesgo de cáncer colorrectal, mama, próstata, estómago y leucemia linfática crónica asociado con la exposición crónica a estos contaminantes del agua.

Métodos: Dentro de MCC-Spain, la entrevista personal recoge información sobre el historial residencial, el tipo de agua consumida (grifo, botella, otro), frecuencia y duración de duchas, baños, asistencia a piscinas y fregar platos durante la vida. Un muestreo de agua sirve para medir niveles de subproductos de la cloración (trihalo-metanos, ácidos haloacéticos), nitrato y metales (arsénico, selenio, cromo, níquel, cadmio, plomo y cinc). A través de un cuestionario estructurado a empresas de agua y ayuntamientos se recoge el origen, tratamiento y niveles de los contaminantes. Se dispone de información sobre calidad de agua del sistema de información nacional de aguas de consumo. A partir de los datos recogidos se modelarán niveles en el pasado. Éstos se combinarán con los datos de uso de agua de casos y controles y se estimará el riesgo de cáncer asociado a la exposición a contaminantes del agua.

Resultados: El análisis de los primeros 1.457 controles muestra para la residencia más larga, que un 18% consume agua embotellada, el 78% municipal de grifo y el 4% de otros orígenes. Por área, el porcentaje de agua embotellada es del 3% en Madrid, 8% en Navarra, 13% en Gipuzkoa, 19% en Asturias, 37% en Barcelona y 43% en Murcia. El promedio de horas/mes expuesto a duchas varía entre 2-7 (Navarra) y 4-4 (Gipuzkoa); para baño, de 4-9 (Gipuzkoa) a 6-4 (Madrid); y para fregar platos entre 1-5 (Madrid) y 2-7 (Gipuzkoa). El análisis preliminar de la población de Barcelona (500 casos cáncer colorrectal, 436 controles) una odds ratio (OR) ajustada entre los que consumen agua municipal vs embotellada de 1,17 (intervalo de confianza al 95%: 0,87-1,58).

Conclusiones: Las diferencias en el uso del agua implican variabilidad en la exposición a contaminantes del agua en las áreas de estudio.

Financiación: FIS PI08/1770; FIS PI08/0533; CIBERESP.

610. ESTUDIO MULTICASO CONTROL DE CÁNCER, MCC-SPAIN: INTEGRANDO INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, GENÉTICA Y MOLECULAR

M. Kogevinas, M. Pollán, G. Castaño-Vinyals, N. Aragonés

Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental; Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; CIBERESP.

Antecedentes/Objetivos: El CIBER de Epidemiología y Salud Pública puso en marcha el estudio MCC-Spain en 2008, un estudio multicéntrico poblacional para investigar los factores ambientales y genéticos de tumores frecuentes. Inicialmente se incluyeron los cánceres colorrectal, mama, próstata y gastroesofágico. Posteriormente se añadió la leucemia linfática crónica (LLC). Esta iniciativa supone probablemente el estudio epidemiológico colaborativo más amplio realizado hasta el momento en España.

Métodos: Se reclutarán aprox. 1.300 casos de cáncer colorrectal, 1.000 de mama y de próstata, 500 de gastroesofágico y 500 de LLC. Los casos, de edades entre 20-85 años, son confirmados histológicamente y emparejados con un grupo común de más de 2000 controles poblacionales de la misma edad y sexo. Se recoge información a través de un cuestionario informatizado sobre factores sociodemográficos, estilos de vida, medicación, exposiciones ambientales, historia laboral, dieta, historia familiar y médica e información sobre

cribado. Se miden fenotipos indicadores de exposición temprana a disruptores hormonales. Se recogen y se procesan muestras de sangre (y/o saliva) para extracción de ADN y evaluación de biomarcadores específicos de exposición (infecciones, hormonal, ambiental). Se recoge información clínica, y muestras de tumor. El reclutamiento de sujetos se inició en Barcelona (M. Kogevinas, V. Moreno, S. de Sanjosé), Madrid (M. Pollán), Asturias (A. Tardón), Gipuzkoa (J. Altzibar), Navarra (E. Ardanaz), León (V. Martín) y Murcia (C. Navarro). A éstas se han unido recientemente Santander (J. Llorca), Granada (J.J. Jiménez), Huelva (J. Alguacil/F.J. Caballero) y Valencia (R. Peiró). Además colaboran otros grupos de epidemiólogos, clínicos, e investigadores de laboratorio.

Resultados: En mayo de 2010 se han reclutado ya 5.080 sujetos. Se comentará la organización del estudio y aspectos metodológicos relacionados con el diseño poblacional y la incorporación de múltiples cánceres, las estrategias para la mejora de las tasas de respuesta en los controles poblacionales, las principales hipótesis incluidas en el mismo, las variables y biomarcadores que se utilizarán para investigar estas hipótesis y las posibilidades del estudio como plataforma de información para otros tumores. Finalmente se comentaran las perspectivas para el análisis de interacciones complejas incluyendo factores ambientales y genéticos.

Conclusiones: Este estudio representa una iniciativa única en España para estudiar el efecto de factores ambientales y genéticos en cinco de los cánceres más comunes utilizando métodos "state-of-the-art" en epidemiología y genómica, e incluye la posibilidad de enriquecerlo con otros cánceres en el futuro.

Financiación: CIBERESP, FIS (PI08/1770) y FIS Multicéntrico (PS09/00773; PS09/01286; PS09/01903; PS09/02078; PS09/01662).