



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

INDICADORES GENÓMICOS PARA LA PREDICCIÓN DE LA RECURRENCIA Y LA METÁSTASIS EN CÁNCER ENDOMETRIAL

Dra. María Virtudes Céspedes Navarro

IRHSTSP Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dra. Maria J. Macias Hernández

IRBB Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona

1. Resumen

El cáncer de endometrio a nivel global es la sexta neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda neoplasia ginecológica. Un 75-80% de los casos se diagnostican en estadio I, con una tasa de supervivencia a 5 años de un 95%. Desafortunadamente, esta tasa de supervivencia disminuye cuando existe diseminación regional (72%) o a distancia (20%). Muchos esfuerzos en investigación se han centrado en mejorar el diagnóstico precoz de esta enfermedad, la estratificación de las pacientes y los protocolos de tratamiento. Estos protocolos normalmente implican una intervención quirúrgica para definir el pronóstico y generalmente se requiere extirpar la zona afectada y los ganglios linfáticos contiguos. La realización de esta intervención (linfadenectomía) entraña riesgos y complicaciones posquirúrgicas que limitan la futura calidad de vida de las pacientes. Debido a esto, existe cierta controversia en cuanto a su extensión anatómica y su valor tanto diagnóstico real como terapéutico, debido a los falsos negativos que cursan con una recaída posterior.

Este proyecto partió de una colaboración entre un equipo de ginecólogos oncólogos, y de biólogos y bioinformáticos del Hospital de Sant Pau de Barcelona y del IRB Barcelona. Los 2 objetivos generales del proyecto eran desarrollar una herramienta diagnóstica y pronóstica para determinar la probabilidad de recidiva en pacientes de cáncer de endometrio y valorar los posibles beneficios de la linfadenectomía. Para alcanzarlos, hemos desarrollado un clasificador basado en aprendizaje automático (*machine learning*, ML) para predecir, a partir de información genética obtenida de biopsias de tumores de pacientes con cáncer de endometrio, la probabilidad de recaída. Esta información, junto con la información clínica y anatómico-patológica, ha sido analizada e integrada en conjunto mediante un sistema de ML que nos permitirá predecir la evolución más probable de las nuevas pacientes, basándonos en la información tanto genética como histopatológica disponible de cada una de ellas, a partir del análisis que se ha realizado previamente de los datos de pacientes de cuya evolución clínica ya teníamos información. Nuestro objetivo a largo plazo es proporcionar una herramienta que ayude al equipo médico en el diseño del tratamiento después de la cirugía, adaptándolo a las características específicas de cada paciente.

2. Resultados

Nuestra aproximación ha combinado información clínica, experimental y computacional. A partir de muestras de tumores primarios de la cirugía principal de pacientes que han sido diagnosticadas y tratadas durante los últimos 10 años por el equipo clínico del Hospital de Sant Pau, se han aplicado técnicas ómicas de estudio en las que se requería la extracción de ácidos nucleicos, y ensayos de expresión génica (22.000 genes), además de la extracción de su información clínica e histopatológica recogida en el procedimiento habitual de ingreso. La integración de esta información ha permitido desarrollar un *software* para determinar la probabilidad de recaída en estas pacientes mediante algoritmos matemáticos de ML basados en aprendizaje automático. En cuanto a los resultados del proyecto, ha habido 2. El primero es que hemos obtenido un modelo clasificador que nos permite determinar si una paciente tiene una alta probabilidad de recidiva con una precisión del 81%, a partir de información que se puede extraer fácilmente de una biopsia. El segundo es que hemos confirmado una hipótesis de partida consistente en que, si bien la linfadenectomía, un procedimiento quirúrgico con importantes efectos secundarios, puede tener un valor para pronosticar el riesgo de recidiva, no parece tener ningún impacto terapéutico.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Este proyecto piloto, centrado únicamente en el grupo de pacientes del Hospital de Sant Pau, nos ha permitido encontrar indicadores prometedores para plantear su validación en un número mayor de pacientes de otros hospitales de nuestro entorno. A corto plazo, el impacto previsible de nuestra investigación será mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de endometrio y su calidad de vida. Este conocimiento se aplicará a cada nueva paciente antes de la cirugía, lo que nos permitirá identificar los casos considerados de bajo riesgo y restringir la linfadenectomía solo a los casos en que resulte beneficiosa. Queremos establecer tratamientos óptimos y menos drásticos para tumores no agresivos, así como seguimientos personalizados. Esta aproximación permitirá monitorizar detalladamente aquellas pacientes con alta probabilidad de recaída, con lo que reduciremos el coste emocional asociado a la incertidumbre durante el seguimiento, y todo ello repercutirá positivamente en la calidad de vida y supervivencia de las pacientes. Los datos moleculares generados mediante

transcriptómica son, a la práctica, asequibles económicamente para la sanidad pública y relativamente sencillos de generar y analizar, lo que representa una ventaja respecto a otras aproximaciones, como la secuenciación y el análisis genómico completo. Ser capaces de prever posibles resultados contribuirá a mejorar la decisión clínico-médica y la atención, además del uso de recursos. Nuestros resultados proporcionarán una herramienta complementaria que ayudará al equipo médico en el diseño de los tratamientos, y les permitirá adaptarlos a las características específicas de las pacientes. La identificación de nuevos marcadores moleculares, el hecho de disponer de un *software* desarrollado y la anotación de los datos de las pacientes también tendrán un impacto en el conocimiento científico actual. Este *software* se puede utilizar de forma transversal para evaluar pronósticos de otros pacientes de cáncer, siempre que exista un número suficiente de datos y casos bien documentados. A más largo plazo, podremos identificar las características moleculares compartidas por pacientes con pronóstico similar, que pueden usarse como objetivos de terapia.

4. Bibliografía científica generada

Planeamos validar los resultados preliminares en otras cohortes de pacientes de cáncer de endometrio para generar un producto desarrollado y transferir los resultados a la sociedad.

Se han presentado 3 comunicaciones en uno de los congresos internacionales más prestigiosos en el área de la ginecología oncológica:

- 23rd European Congress on Gynecological Oncology, 2022, Berlín, Alemania. En este congreso se presentaron dos comunicaciones:

- Teixeira N, *et al.*

Factors associated with an increased risk of recurrence in endometrial cancer patients: a retrospective cohort study.

- Farrés A, *et al.*

Genomic signatures for the prediction of recurrence and metastasis in endometrial cancer.

- 24th European Congress on Gynecological Oncology, 2024, Barcelona.
- Farrés A, *et al.*

Genomic markers for the prediction of recurrence and metastasis in endometrial cancers.

Los resultados del proyecto darán lugar a 3 tesis doctorales: la de Alba Farrés M. D., del Hospital de Sant Pau, y las de Rebeca A. Mees y Carles Torner, del IRB Barcelona.

