



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CÁNCER

OPTIMIZACIÓN DEL MANEJO DEL CÁNCER COLORRECTAL T1

Dra. Maria Pellisé Urquiza

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Dr. Ignasi Puig del Castillo

Hospital Sant Joan de Déu Manresa - Fundació Althaia

1. Resumen

La implementación de los programas de cribado de cáncer colorrectal (CCR) ha supuesto un aumento considerable en la prevalencia de pólipos tratados endoscópicamente que contienen cáncer precoz. Existe falta de consenso y estandarización sobre el manejo de estas lesiones. Una proporción importante de pacientes son sometidos a cirugía sin que se haya demostrado ningún beneficio en términos de supervivencia.

2. Resultados

Subproyecto 1

Se logró reclutar a 3.649 pacientes procedentes de 27 centros de 13 comunidades autónomas españolas, lo que conforma una muestra representativa de toda la geografía española y la base de datos retrospectiva de casos con CCRpT1 más extensa y completa del mundo (550 variables, incluyendo datos basales y de seguimiento). La muestra de pacientes se triplicó sobre lo estimado en la memoria inicial, lo que ha supuesto un incremento en el esfuerzo y tiempo necesarios para depurar (más de 25.000 *queries* generadas) y explotar la base de datos.

Es muy interesante que se hayan podido recuperar y escanear las laminillas histológicas de 2.743 de estos casos, en los que había suficiente seguimiento clínico. En total, se han escaneado 12.464 laminillas (200x de magnificación; Panoramic 250 Flash II, 3 DHistech), que ocupan más de 38 TB, y que se guardaron en un sistema en la nube seguro y confidencial durante el desarrollo del proyecto. Gracias a una sinergia con el investigador principal de otra beca de La Marató de TV3 sobre melanoma, se pudo crear un *software* para visualizar y anotar estas imágenes (*DSA digital slide*; <https://dsa.athenatechai.com/#?dialog=login>). Durante los últimos meses del proyecto, se logró realizar una revisión centralizada de todas las laminillas histológicas gracias a la colaboración estrecha de un grupo de trabajo constituido por 20 patólogos de toda España. En un primer momento se hizo la revisión de 11 casos representativos, la cual sirvió para ver los puntos de controversia entre diferentes patólogos y unificar criterios. En un segundo término se seleccionaron 72 casos, que fueron revisados por todos los patólogos y sirvieron para hacer un análisis de

concordancia interobservadora que se presentó en forma de comunicación en congresos nacionales e internacionales y está pendiente de enviar para publicación. Se hizo una nueva reunión de consenso y, a partir de ahí, se hizo la revisión centralizada de los casos. Durante los últimos 6 meses del proyecto los patólogos realizaron la revisión de todas las laminillas (124 casos por patólogo) y completaron la revisión centralizada. Actualmente se están acabando de analizar estos datos y se están incorporando al análisis global sobre supervivencia. Hay varios subestudios clínicos que también están en fase de análisis.

Durante el período de la beca se han publicado dos revisiones sobre el manejo de los CCR T1 y se han presentado en congresos nacionales e internacionales varios subestudios clínicos. En estos momentos, los manuscritos están en fase final de redacción o en fase final de análisis. El estudio principal es un *propensity score* que actualmente está modelando el equipo de estadística, después de haber completado la revisión centralizada de la histología.

Las conclusiones clínicas a las que ya hemos podido llegar muestran lo siguiente:

- El 24% de los CCR T1 se tratan inicialmente con cirugía oncológica y el 76% se tratan inicialmente de manera local.
- De los tratados localmente, el 50% recibirán cirugía oncológica de rescate.
- El grado de sospecha clínica pretratamiento de cáncer invasivo en los pólipos es bajo. Solo se sospecha en un 40% de los casos.
- La mitad de los pólipos con CCRpT1 tenían un tamaño inferior a 20 mm y el 40% eran pediculados.
- Basados en los criterios histológicos basales, el 61% de los CCR T1 se clasificaron como de bajo riesgo. Solo el 54% se trataron de forma local.
- Del 37% con criterios histológicos de alto riesgo, el 63% fueron tratados con cirugía oncológica y el resto solo con tratamiento local.

- La tasa de recurrencia global fue del 3,5% (112 de 3.161 pacientes): un 8% con ganglios linfáticos regionales, un 20% con recurrencia endoluminal, un 4,5% con recurrencia extraluminal, un 61,6% con metástasis a distancia, un 2,7% con ganglios linfáticos a distancia y un 3,6% con carcinomatosis peritoneal.

- La mortalidad global fue del 13,4%.

- Mortalidad por CCR: 2,2%.
- Mortalidad por complicación en la cirugía: 0,93%.
- Mortalidad por complicación en la endoscopia: 0,17%.

- Se ha realizado un subestudio específico para analizar el estudio de extensión de los CCRpT1 de recto. En este artículo se evidencia una importante heterogeneidad en la práctica real y se pone de manifiesto el bajo rendimiento de las pruebas empleadas habitualmente.

- Se ha realizado un subestudio comparando los CCR diagnosticados en el seno de programas de cribado y se ha evidenciado que presentan menor mortalidad global, mayor tasa de tratamientos locales y tasas de supervivencia asociada a cáncer similares.

- Se ha realizado un subestudio colaborativo con el consorcio holandés que muestra que, en los T1 con criterios de buen pronóstico tratados localmente, el tratamiento en fragmentos se acompaña de más tasa de recurrencia a distancia.

Por último, gracias a la sinergia con una beca FIS del ISCIII, se ha podido llevar a cabo también un estudio de marcadores moleculares en muestras parafinadas. Se incluyeron 101 pacientes con CCR T1 resecados localmente que tuvieron recurrencia del tumor a distancia durante los 3 años posteriores ($n = 26$) y ninguna recurrencia al cabo de más de 3 años ($n = 75$). Se identificaron y confirmaron que 13 marcadores transcriptómicos se correlacionaban significativamente con la invasión vascular [área bajo la curva (AUC) = 0,81], lo cual tiene importante potencial clínico, ya que permitiría detectar las lesiones con riesgo no solo de metástasis linfática sino también hematogena. La precisión diagnóstica general para la recurrencia del tumor fue muy sólida (AUC = 0,84) y pudimos validar con éxito su predicción de recurrencia tumoral en una cohorte de validación independiente (AUC = 0,82). Nuestro modelo de predicción de riesgos

tuvo una precisión predictiva superior para la recurrencia del tumor (AUC = 0,91). Finalmente, el impacto pronóstico de este modelo de estratificación de riesgos reveló que los pacientes de alto riesgo exhibieron una supervivencia libre de enfermedad significativamente peor que los pacientes de bajo riesgo ($p < 0,001$).

Subproyecto 2

Este subproyecto ha desarrollado una herramienta de aprendizaje en línea para que los digestólogos aprendan a reconocer el patrón invasivo en los pólipos colorrectales y ha implementado el estudio de su validación clínica mediante la participación de 191 digestólogos de 81 centros españoles.

Hasta donde los autores conocen, es la primera vez que se sistematiza el aprendizaje de un conocimiento que está disperso en diferentes artículos y experiencias de escuelas endoscópicas japonesas para ponerlo en un futuro al alcance de todos. El equipo investigador, después de estudiar las diferentes posibilidades, consideró que Moodle era la plataforma de aprendizaje en línea que más se adecuaba a las necesidades. 3ipunt, socia de Moodle, fue la empresa seleccionada mediante una licitación para desarrollar los aspectos técnicos y gráficos de la plataforma. El resultado final es un curso en línea de alta calidad de 26 horas para aprender a reconocer endoscópicamente el patrón invasivo de los pólipos colorrectales. El curso está disponible en Trainingopticaldiagnosis.com.

Las características del curso que lo hacen de alta calidad son:

- Implementación desde el principio de un plan de comunicación encargado a Galènia, agencia de comunicación especializada en salud, que luego facilitó el reclutamiento de participantes.
- Creación de la web del grupo de investigación y de un entorno gráfico agradable de la plataforma que aloja el curso.
- Selección de imágenes obtenidas con magnificación por expertos internacionales.

- Estructura del curso y estrategia pedagógica basadas en el aprender haciendo. El participante va adquiriendo progresivamente capas de conocimiento sobre el mismo tema a través del *feedback* sobre los distintos tipos de ejercicios.
- Edición de los contenidos con la colaboración de médicos, programadores y diseñadores especializados.
- Revisión de los contenidos por un grupo seleccionado de expertos internacionales (España, el Reino Unido, los EE. UU. y Japón) mediante múltiples reuniones y un *workshop* de dos días.

Una vez desarrollados los contenidos del curso en línea, se inició el reclutamiento de digestólogos participantes para validar su utilidad en la práctica clínica mediante un ensayo clínico. En este caso, los sujetos participantes fueron los digestólogos que se comprometieron a registrar durante 12 meses el diagnóstico óptico (test) y la histología (patrón de oro), así como los resultados clínicos de los pacientes con pólipos > 20 mm. Al cabo de 6 meses, se aleatorizaron los digestólogos para hacer el curso o no. Inicialmente se incluyeron 191 digestólogos de 81 centros españoles que querían participar en el estudio, de los cuales 103 (de 59 centros) han iniciado de forma efectiva el registro de datos de pacientes. De estos, 58 digestólogos participantes ya han realizado el curso (algunos del grupo control al finalizar el período de 12 meses), mientras que otros aún necesitan registrar más datos de pacientes antes de poder ser aleatorizados. En el momento actual tenemos datos de 1.956 pacientes registrados, cuando el tamaño muestral era de 3.000. Tendremos que alcanzar las 3.000 lesiones incluidas según el cálculo del tamaño muestral para poder evaluar si la sensibilidad para predecir cáncer precoz en los pólipos colorrectales es superior en los endoscopistas que han recibido esta formación. También se quiere evaluar si la tasa de resección completa (R0) en el cáncer colorrectal precoz es superior en el grupo que ha recibido esta formación. Aunque en los alumnos que han realizado el curso la precisión diagnóstica basada en un test de 20 imágenes fue significativamente superior después de realizar el curso en comparación con el test inicial (diferencia del 7,6%, $p = 0,004$), el análisis preliminar en la práctica clínica habitual no ha mostrado diferencias significativas con el tamaño muestral actual.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Subproyecto 1

La constitución de este grupo de interés focal transversal con clínicos y patólogos (consorcio EpiT1) es uno de los hitos importantes de esta beca, ya que permitirá estandarizar la práctica clínica y facilitará la puesta en marcha de otros proyectos de formación e investigación que ayudarán a mejorar la calidad asistencial en esta área. Además, la creación de esta extensa biblioteca de imágenes histológicas que se ha guardado en 5 discos duros que ocupan en total de 38 TB y los datos clínicos asociados que están en la base de datos de AEGRedCap representan una importante riqueza. De hecho, ya han surgido tres colaboraciones externas que darán frutos en los próximos años:

- Colaboración con el Institute for Cancer Genetics and Informatics del Oslo University Hospital y el Dutch pT1CRC Consortium para la creación de un algoritmo de inteligencia artificial para predecir la supervivencia y la afectación ganglionar en el CCRpT1 a partir de laminillas histológicas.
- Colaboración con el Centro de Visión por Computador, Fundación Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, para el codesarrollo del subproyecto "Algoritmos de aprendizaje profundo para la detección de invasión submucosa en cáncer colorrectal".
- Colaboración con el Departamento de Informática de la Universidad de Oxford para codesarrollar un algoritmo de ayuda al diagnóstico del patrón invasivo en pólipos colorrectales mediante el análisis de imágenes endoscópicas.

Subproyecto 2

Este subproyecto ha desarrollado un curso de aprendizaje en línea de alta calidad, avalado por expertos internacionales, para aprender a reconocer endoscópicamente el patrón invasivo en pólipos colorrectales.

La distinción endoscópica de los pólipos que presentan cáncer precoz de los que no podría ayudar a superar las limitaciones de la práctica clínica actual:

- Cirugía innecesaria en pacientes con pólipos complejos sin riesgo de metástasis de los ganglios linfáticos y que podrían haber sido tratado endoscópicamente mediante procedimientos terapéuticos avanzados.
- Tratamientos endoscópicos innecesarios en lesiones con cáncer y riesgo de metástasis ganglionares que deben operarse igualmente.
- La elección inadecuada del tratamiento endoscópico, tales como mucosectomía en fragmentos en lesiones sospechosas de contener cáncer y en casos en los que el análisis histológico no permite medir la invasión submucosa y los márgenes de resección.
- Terapias endoscópicas avanzadas, como disección submucosa en lesiones muy benignas como displasia de bajo grado, en las que no es tan importante la integridad y orientación de la muestra.
- Programación de nuevas colonoscopias para intentar extirpar endoscópicamente lesiones en las que en la segunda colonoscopia se ve que hay cáncer y debe operarse.
- Toma de decisiones basadas en biopsias, que subestiman la histología por error de muestreo.
- Derivaciones innecesarias a un centro terciario.
- Heterogeneidad de los tratamientos según el centro.

Se está realizando un ensayo clínico para evaluar si este curso mejora la sensibilidad de los endoscopistas para predecir el cáncer precoz y aumenta la tasa de resección completa en el cáncer colorrectal precoz. En caso de que los resultados sean positivos, se podría extender este curso a otros países tras traducirlo a otros idiomas y también se podrían desarrollar otros cursos de diagnóstico óptico en otros tipos de lesiones gastrointestinales o de neoplasias.

El curso se está difundiendo actualmente a través de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva, de la Asociación Española de Gastroenterología y de la

Organización Panamericana de Gastroenterología. También se ha puesto en contacto con nosotros la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva, que está realizando una revisión sistemática sobre este tema para posiblemente incluir en sus recomendaciones este curso. En caso de que los resultados sean positivos, también se podría extender a otros países y a otros cursos de diagnóstico óptico en otros tipos de lesiones gastrointestinales o de neoplasias.

4. Bibliografía científica generada

Artículos

1. Ortiz O, Daca-Alvarez M, Rivero-Sánchez L, Saez De Gordo K, Moreira R, Cuatrecasas M, Balague F, Pellisé M.

Linked-color imaging versus high-definition white-light endoscopy for evaluation of post-polypectomy scars of nonpedunculated lesions: LCI-Scar study.

Endoscopy 2024; DOI 10.1055/a-2204-3236.

2. Quintanilla I, Jung G, Jimeno M, Lozano JJ, Sidorova J, Camps J, Carballal S, Bujanda L, Vera MI, Quintero E, Carrillo-Palau M, Cuatrecasas M, Castells A, Panés J, Ricart E, Moreira L, Balaguer F, Pellisé M.

Differentially Deregulated MicroRNAs as Novel Biomarkers for Neoplastic Progression in Ulcerative Colitis.

Clin Transl Gastroenterol (IF: 3.97; Q1). 2022 Jul 1;13(7):e00489.

doi:10.14309/ctg.0000000000000489. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35404333.

3. Saez de Gordo K, Rodrigo-Calvo MT, Archilla I, Lopez-Prades S, Diaz A, Tarragona J, Machado I, Ruiz Martín J, Zaffalon D, Daca-Alvarez M, Pellisé M, Camps J, Cuatrecasas M.

Lymph Node Molecular Analysis with OSNA Enables the Identification of pT1 CRC Patients at Risk of Recurrence: A Multicentre Study.

Cancers (Basel) (IF: 6.13; Q1). 2023 Nov 20;15(22):5481. doi:

10.3390/cancers15225481.PMID: 38001742.

4. Brunori A, Daca-Alvarez M, Pellisé M.

pT1 colorectal cancer: A treatment dilemma.

Best Pract Res Clin Gastroenterol (IF: 3.04; Q3). 2023 Oct; 66:101854. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101854. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37852711.

5. Zaffalon D, Daca-Alvarez M, Saez de Gordo K, Pellisé M.

Dilemmas in the Clinical Management of pT1 Colorectal Cancer.

PMID: 37444621 PMCID: PMC10341121 DOI: 10.3390/cancers15133511.

6. Llach J, Pellisé M, Monahan K.

Lynch syndrome; towards more personalized management?

Best Pract Res Clin Gastroenterol (IF: 3.04; Q3). 2022 Jun-Aug;58-59:101790. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101790. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35988964.

7. Carballal S, Sánchez A, Moreira L, Cuellar-Monterrubio JE, Bernuy J, Daca M, Ortiz O, Ocaña T, Rivero-Sánchez L, Jung G, Serradesanferm A, Pozo A, Grau J, Torá I, Zaffalon D, Castells A, Pellisé M, Balaguer F, PROCOLON Group.

Prevalence of adenomatous polyposis in a fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening program and risk of advanced neoplasia during follow-up.

Endoscopy. 2021 Oct 4. doi: 10.1055/a-1660-5353. En línea antes de la impresión.

8. Rodríguez de Santiago E, Hernández-Tejero M, Rivero-Sánchez L, Ortiz O, García de la Filia-Molina I, Foruny-Olcina JR, Prieto HMM, García-Prada M, González-Cotorruelo A, De Jorge Turrión MA, Jiménez-Jurado A, Rodríguez-Escaja C, Castaño-García A, Outomuro AG, Ferre-Aracil C, de-Frutos-Rosa D, Pellisé M, Endoscopy Group of the Spanish Gastroenterology Association.

Management and Outcomes of Bleeding Within 30 Days of Colonic Polypectomy in a Large, Real-Life, Multicenter Cohort Study.

Clin Gastroenterol Hepatol (IF: 8.549; Q1). 2021 Apr;19(4):732-742.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.068. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272252.

9. Jimeno M, Domingo A, Salas I, Sánchez M, González C, Salas C, Paúles MJ, Sanjuán X, Quintanilla I, Carballal S, Molist G, Cuatrecasas M, Pellisé M.

Pathologist experience and concordance in the diagnosis of dysplasia in long standing inflammatory bowel disease.

The American Journal of Surgical Pathology 2020;44(7):955-61. Clasificación: Patología 6/76 (D1); Cirugía 7/203 (D1).

Presentaciones en congresos

1. *Cáncer colorectal pt1 diagnosticados en contexto de cribado de CCR.*

43.º Congreso de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. 25-27 de septiembre de 2021, Málaga.

Comunicación oral.

2. *Cáncer colorectal pt1 diagnosticados en contexto de cribado de CCR.*

XXXI Congrés de la Societat Catalana de Digestologia, 2022.

3. *Impacto del programa de cribado poblacional de CCR basado en TSOH en el tratamiento del cáncer colorrectal pT1.*

25.ª Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), 23-25 de marzo de 2022, Madrid.

Comunicación oral.

4. *Impact of FIT-based CRC population screening program on the management of pt1 colorectal cancer.*

Digestive Disease Week 2022, 21-24 de mayo, San Diego (EE. UU.).

Presentación oral.

5. *Impact of FIT-Based CRC Population Screening Program on The Management of PT1 Colorectal Cancer.*

ESGE Days 2022, 28-29 de abril de 2022, Praga (República Checa).

6. Saez de Gordo K, Archilla I, Rodrigo M, Aguirre JJ, Camara Jurado M, Canosa A, Giner F, Jimeno M, Jurado I, Landolfi S, Lloret A, Machado I, Martínez-Ciarpaglini C, Musulen E, Naranjo D, Papaleo N, Rosiñol Ò, Sánchez-Yuste R, Vázquez Benítez GT, Cuatrecasas M.

Inter-observer concordance in the measurement of histological risk factors in pT1 colorectal adenocarcinomas.

34th Congress of the ESP, 3-7 de septiembre de 2022, Basilea (Suiza).

7. *Estadía pre-tratamiento en el cáncer rectal pT1 - Estudio EpiT1.*

43.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva, 2022.

8. *Utilización del tatuaje en el cáncer de recto con estadio T1 y sus implicaciones en la cirugía.*

XXXII Congrés de la Societat Catalana de Digestologia, 2023.

9. Saez de Gordo K, Rodrigo M, Archilla I, Daca M, Aguirre JJ, Alarcón L, Camara Jurado M, Canosa A, Giner F, González C, Jimeno M, Jurado I, Machado I, Martínez-Ciarpaglini C, Musulen E, Naranjo D, Papaleo N, Peña C, Rosiñol Ò, Sánchez-Yuste R, Vázquez Benítez GT, Pellisé M, Cuatrecasas M, EpiT1 Consortium.

Improving the Pathological Assessment of Histological Risk Factors in pT1 Colorectal Carcinoma. An Inter-Observer Concordance Study.

112th USCAP Annual Meeting, 11-16 de marzo de 2023, Nueva Orleans (EE. UU.).

10. *Estadía pre-tratamiento en el cáncer rectal pT1 - Estudio EpiT1.*

26.^a Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), 2023.

Póster con relevancia para la práctica clínica.

11. *Pronóstico de los CCRpT1 de bajo riesgo resecaos localmente en bloque y en fragmentos - Estudio comparativo con dos cohortes internacionales: Consorcio EpiT1 y Dutch pT1CRC study group.*

ESGE Days 2023

12. Saez de Gordo K, Rodrigo M, Archilla I, Daca M, Aguirre JJ, Alarcón-Molero L, Cámara Jurado M, Giner F, Jimeno M, Jurado I, Machado I, Martínez-Ciarpaglini C, Musulen E, Naranjo D, Papaleo N, Peña C, Rosiñol Ò, Vázquez Benítez GT, Pellisé M, Cuatrecasas M, EpiT1 Consortium.

Importancia de un diagnóstico histológico de precisión para evaluar el riesgo de metástasis ganglionares en el carcinoma colorrectal pT1.

XXXI Congreso Nacional de la SEAP-IAP, XXVI Congreso SEC y VII Congreso SEPAF, 3-5 de mayo de 2023, Sevilla.

13. *Staging of pt1 rectal cancer in a nationwide population-based cohort EpiT1consortium.*

Digestive Disease Week (DDW), 2023.

14. *Prognosis of low-risk pT1 CRC locally resected en bloc and in piecemeal - Comparative study with two international cohorts: EpiT1 Consortium and Dutch T1 group.*

UEG Week 2023.

15. *Staging of pT1 rectal cancer in a nationwide population-based cohort EpiT1consortium.*

UEG Week 2023.

16. *Prognosis of low-risk pT1 CRC locally resected en bloc and in piecemeal - Comparative study with two international cohorts: EpiT1 Consortium and Dutch T1 group.*

ESGE Days 2024.