



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

INDICADORS GENÒMICS PER A LA PREDICCIÓ DE LA RECURRENCIA I LA METÀSTASI EN CÀNCER 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. Resum

A escala global, el càncer d'endometri és la sisena neoplàsia més freqüent en dones i la segona neoplàsia ginecològica. Un 75-80% dels casos es diagnostiquen en estadi I, amb una taxa de supervivència a 5 anys d'un 95%. Malauradament, aquesta taxa de supervivència disminueix quan hi ha dispersió regional (72%) o a distància (20%). Molts esforços en recerca s'han centrat a millorar el diagnòstic precoç d'aquesta malaltia, l'estratificació de les pacients i els protocols de tractament. Aquests protocols normalment impliquen una intervenció quirúrgica per definir el pronòstic i generalment cal extirpar la zona afectada i els ganglis limfàtics contigus. La realització d'aquesta intervenció (limfadenectomia) comporta riscos i complicacions postquirúrgiques que limiten la futura qualitat de vida de les pacients. Això ha generat certa controvèrsia respecte a la seva extensió anatòmica i el seu valor tant diagnòstic real com terapèutic, a causa dels falsos negatius que cursen amb una recaiguda posterior. Aquest projecte va sorgir d'una col·laboració entre un equip de ginecòlegs oncòlegs, i de biòlegs i bioinformàtics de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona i de l'IRB Barcelona. Els 2 objectius generals del projecte eren desenvolupar una eina diagnòstica i pronòstica per determinar la probabilitat de recaiguda en pacients de càncer d'endometri i avaluar els possibles beneficis de la limfadenectomia. Per aconseguir-ho, hem desenvolupat un classificador basat en aprenentatge automàtic (*machine learning*, ML) per predir, a partir d'informació genètica obtinguda de biòpsies de tumors de pacients amb càncer d'endometri, la probabilitat de recaiguda. Aquesta informació, juntament amb la informació clinicopatològica, s'ha analitzat i s'ha integrat conjuntament mitjançant un sistema d'ML que ens permetrà preveure l'evolució més probable de les noves pacients, basant-nos en la informació tant molecular com histopatològica disponible de cadascuna a partir de l'anàlisi prèvia de les dades de les pacients de les quals disposem d'informació de l'evolució clínica. El nostre objectiu a llarg termini és proporcionar una eina que ajudi l'equip mèdic a dissenyar el tractament després de la cirurgia i a adaptar-lo a les característiques específiques de cada pacient.

2. Resultats

La nostra aproximació ha combinat informació clínica, experimental i computacional. A partir de mostres de tumors primaris extrets durant la cirurgia principal de pacients

diagnosticades i tractades durant els darrers 10 anys per l'equip clínic de l'Hospital de Sant Pau, s'han aplicat tècniques òmiques d'estudi que requerien l'extracció d'àcids nucleics i assajos d'expressió gènica (22.000 gens), a més de l'extracció de la informació clínica i histopatològica recollida en el procediment habitual d'ingrés. La integració d'aquesta informació ha permès desenvolupar un programari per determinar la probabilitat de recurrència en aquestes pacients mitjançant algorismes matemàtics d'intel·ligència artificial basats en aprenentatge automàtic.

Pel que fa als resultats del projecte, n'hi ha hagut 2. En primer lloc, hem obtingut un model classificador que ens permet determinar si una pacient té una alta probabilitat de recidiva amb una precisió del 81%, a partir de la informació que es pot extreure fàcilment d'una biòpsia. En segon lloc, hem confirmat una hipòtesi inicial que establia que, tot i que la limfadenectomia, un procediment quirúrgic amb efectes secundaris importants, pot tenir valor per pronosticar el risc de recidiva, no sembla tenir cap impacte terapèutic.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Aquest projecte exploratori, centrat únicament en el grup de pacients de l'Hospital de Sant Pau, ens ha permès trobar indicadors prometedors que cal validar en un nombre més gran de pacients d'altres hospitals del nostre entorn. A curt termini, l'impacte previsible de la nostra investigació serà millorar el pronòstic de les pacients amb càncer d'endometri i la seva qualitat de vida. Aquest coneixement s'aplicarà a cada nova pacient abans de la cirurgia, cosa que permetrà desclassificar els casos considerats de baix risc per restringir la limfadenectomia només als casos en què sigui beneficiosa. Volem establir tractaments òptims i menys dràstics per a tumors no agressius, i també seguiments personalitzats, que permetin seguir detalladament les pacients amb alta probabilitat de recidiva, amb la qual cosa reduïrem el cost emocional associat a la incertesa durant el seguiment; tot això repercutirà positivament en la qualitat de vida i la supervivència de les pacients. Les dades moleculars generades mitjançant transcriptòmica són, a la pràctica, assequibles econòmicament per a la sanitat pública, i relativament senzilles de generar i analitzar, la qual cosa representa un avantatge respecte d'altres aproximacions com la seqüenciació i l'anàlisi genòmica completes. Ser capaços de preveure possibles resultats contribuirà a millorar la decisió

clínica mèdica i l'atenció, a més de l'ús de recursos. Els nostres resultats proporcionaran una eina complementària que ajudarà l'equip mèdic a dissenyar els tractaments, amb la possibilitat d'adaptar-los a les característiques específiques de les pacients. La identificació de nous marcadors moleculars, el fet de tenir un programari desenvolupat i l'anotació de les dades de les pacients també tindran un impacte en el coneixement científic actual. Aquest coneixement es pot utilitzar de forma transversal per avaluar pronòstics d'altres pacients de càncer, sempre que existeixi un nombre suficient de dades i casos ben documentats. A més llarg termini, podrem identificar les característiques moleculars compartides per pacients amb pronòstics similars, que es poden utilitzar com a objectius de teràpia.

4. Bibliografia científica generada

Actualment, estem en la fase de validar els resultats preliminars en diferents cohorts de pacients de càncer d'endometri per aconseguir un producte ja desenvolupat i transferir els resultats a la societat.

S'han presentat 3 comunicacions en un dels congressos internacionals més prestigiosos en l'àrea de la ginecologia oncològica:

- 23è Congrés Europeu d'Oncologia Ginecològica, 2022, Berlín, Alemanya. S'hi van presentar dues comunicacions:

- 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.

- 24è Congrés Europeu d'Oncologia Ginecològica, 2024, Barcelona. S'hi va presentar una comunicació:

- Farrés A, *et al.*

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

Els resultats del projecte donaran lloc a 3 tesis doctorals: la d'Alba Farrés M. D., de l'Hospital de Sant Pau, i les de Rebeca A. Mees i Carles Torner, de l'IRB Barcelona.

