



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

OPTIMITZACIÓ DEL MANEIG DEL CÀNCER COLORECTAL 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. Resum

La implementació dels programes de cribratge de càncer colorectal (CCR) ha suposat un increment considerable en la prevalença de pòlips tractats endoscòpicament que contenen càncer precoç. Hi ha una manca de consens i d'estandardització sobre el maneig d'aquestes lesions. Una proporció important de pacients són sotmesos a cirurgia sense que se n'hagi demostrat cap benefici en termes de supervivència.

2. Resultats

Subprojecte 1

Es va aconseguir reclutar 3.649 pacients provinents de 27 centres de 13 comunitats autònomes espanyoles, els quals configuren una mostra representativa de tota la geografia espanyola i és la base de dades retrospectiva de casos amb CCRpT1 més extensa i completa del món (550 variables, incloent-hi dades basals i de seguiment). La mostra de pacients s'ha triplicat respecte del que s'havia estimat en la memòria inicial, cosa que ha suposat un increment en l'esforç i temps necessaris per depurar (més de 25.000 *queries* generades) i explotar la base de dades.

És molt interessant que s'hagin pogut recuperar i escanejar les làmines histològiques de 2.743 d'aquests casos, en els quals hi havia prou seguiment clínic. En total, s'han escanejat 12.464 làmines (200x de magnificació; Panoramic 250 Flash II, 3 DHistech), que ocupen més de 38 TB i que hem desat en un sistema en núvol segur i confidencial durant el desenvolupament del projecte. Gràcies a una sinergia amb l'investigador principal d'una altra beca de La Marató de TV3 sobre el melanoma, es va poder crear un programari per visualitzar i anotar aquestes imatges (*DSA digital slide*; <https://dsa.athenatchai.com/#?dialog=login>). Durant els darrers mesos del projecte, es va aconseguir fer una revisió centralitzada de totes les làmines histològiques gràcies a la col·laboració estreta d'un grup de treball constituït per 20 patòlegs de tot l'Estat espanyol. En un primer moment, es va fer la revisió d'11 casos representatius, la qual va servir per veure els punts de controvèrsia entre diferents patòlegs i unificar criteris. En un segon terme es van seleccionar 72 casos, que van revisar tots els patòlegs i van servir per fer una anàlisi de concordança interexploradora que es va presentar en forma de comunicació en congressos nacionals i internacionals i que estem pendent

d'enviar per a publicació. Es va fer una nova reunió de consens i, a partir d'allà, es va fer la revisió centralitzada dels casos. Durant els darrers 6 mesos del projecte els patòlegs van revisar totes les làmines (124 casos per patòleg) i van completar la revisió centralitzada. Ara mateix s'estan acabant d'analitzar aquestes dades i s'estan incorporant a l'anàlisi global sobre supervivència. Hi ha diversos subestudis clínics que també estan en fase d'anàlisi.

Durant el període de la beca s'han publicat dues revisions sobre el maneig dels CCR T1 i s'han presentat a congressos nacionals i internacionals diversos subestudis clínics. En aquests moments els manuscrits estan en fase final de redacció o en fase final d'anàlisi. L'estudi principal és un *propensity score* que ara l'equip d'estadística està modelant després d'haver completat la revisió centralitzada de la histologia.

Les conclusions clíniques a què ja hem pogut arribar mostren el següent:

- El 24% dels CCR T1 es tracten inicialment amb cirurgia oncològica i el 76% es tracten inicialment de manera local.
- Dels CCR T1 tractats localment, un 50% rebran cirurgia oncològica de rescat.
- El grau de sospita clínica de càncer invasiu als pòlips abans del tractament és baix. Només se sospita en un 40% dels casos.
- La meitat dels pòlips amb CCRpT1 feien menys de 20 mm, i el 40% eren pediculats.
- D'acord amb els criteris histològics basals, el 61% dels CCR T1 es van classificar com de baix risc. Només el 54% es van tractar de forma local.
- Del 37% amb criteris histològics d'alt risc, el 63% van ser tractats amb cirurgia oncològica i la resta només amb tractament local.
- La taxa de recurrència global va ser del 3,5% (112 de 3.161 pacients): un 8% en ganglis limfàtics regionals, un 20% amb recurrència endoluminal, un 4,5% amb recurrència extraluminal, un 61,6% amb metàstasi a distància, un 2,7% amb ganglis limfàtics a distància i un 3,6% amb carcinomatosi peritoneal.

- La mortalitat global va ser del 13,4%:

- Mortalitat per CCR: 2,2%.
- Mortalitat per complicació de la cirurgia: 0,93%.
- Mortalitat per complicació de l'endoscòpia: 0,17%.

- S'ha fet un subestudi específic per analitzar l'estudi d'extensió dels CCRpT1 de recte. En aquest article s'evidencia una heterogeneïtat important en la pràctica real i es posa de manifest el baix rendiment de les proves emprades habitualment.

- S'ha fet un subestudi comparant els CCR diagnosticats al si de programes de cribratge i s'ha evidenciat que presenten una mortalitat global més baixa, una taxa de tractaments locals més alta i taxes de supervivència associada al càncer similars.

- S'ha dut a terme un subestudi col·laboratiu amb el consorci holandès que ha mostrat que en els T1 amb criteris de bon pronòstic tractats localment el tractament en fragments s'acompanya d'una taxa més alta de recurrència a distància.

Finalment, gràcies a la sinergia amb una beca FIS de l'ISCIII, s'ha pogut fer també un estudi de marcadors moleculars en mostres parafinades. S'hi van incloure 101 pacients amb CCRT1 resecats localment que van tenir recurrència del tumor a distància durant els 3 anys posteriors ($n = 26$) i cap recurrència després de 3 anys ($n = 75$). Es va identificar i confirmar que 13 marcadors transcriptòmics es correlacionaven significativament amb la invasió vascular [àrea sota la corba (AUC) = 0,81], cosa que té un potencial clínic important, ja que permetria detectar les lesions amb risc no només de metàstasi limfàtica sinó també hematògena. La precisió diagnòstica general per la recurrència del tumor va ser molt sòlida (AUC = 0,84), i vam poder validar amb èxit la predicció de recurrència tumoral en una cohort de validació independent (AUC = 0,82). El nostre model de predicció de riscos va tenir una precisió predictiva superior per a la recurrència del tumor (AUC = 0,91). Finalment, l'impacte pronòstic d'aquest model d'estratificació de risc va revelar que els pacients d'alt risc van exhibir una supervivència lliure de malaltia significativament pitjor que els pacients de baix risc ($p < 0,001$).

Subprojecte 2

Aquest subprojecte ha permès desenvolupar una eina d'aprenentatge en línia perquè els digestòlegs aprenguin a reconèixer el patró invasiu als pòlips colorectals i ha implementat l'estudi de la seva validació clínica mitjançant la participació de 191 digestòlegs de 81 centres espanyols.

Pel que sabem els autors, és el primer cop que se sistematitza l'aprenentatge d'un coneixement que està dispers en diferents articles i experiències d'escoles endoscòpiques japoneses per posar-lo en un futur a l'abast de tothom. L'equip investigador, després d'estudiar les diferents possibilitats, va considerar que Moodle era la plataforma d'aprenentatge digital que més s'adequava a les necessitats. 3ipunt, soci de Moodle, va ser l'empresa seleccionada mitjançant una licitació per desenvolupar els aspectes tècnics i gràfics de la plataforma. El resultat final és un curs en línia d'alta qualitat, de 26 hores de durada, per aprendre a reconèixer endoscòpicament el patró invasiu dels pòlips colorectals. El curs està disponible a Trainingopticaldiagnosis.com. Les característiques del curs que el fan d'alta qualitat són:

- Implementació des del principi d'un pla de comunicació, encarregat a Galènia, agència de comunicació especialitzada en salut, que després ha facilitat el reclutament de participants.
- Creació del web del grup de recerca, amb entorn gràfic agradable de la plataforma que allotja el curs.
- Selecció d'imatges obtingudes amb magnificació per experts internacionals.
- Estructura del curs i estratègia pedagògica basades en l'aprendre fent. El participant va adquirint progressivament capes de coneixement sobre el mateix tema a través de la retroacció sobre diferents tipus d'exercicis.
- Edició dels continguts amb la col·laboració de metges, programadors i dissenyadors especialitzats.

- Revisió dels continguts per part d'un grup seleccionat d'experts internacionals (Estat espanyol, el Regne Unit, els EUA i el Japó) mitjançant múltiples reunions i un *workshop* de dos dies.

Un cop desenvolupats els continguts del curs virtual, es va iniciar el reclutament de digestòlegs participants per validar-ne la utilitat en la pràctica clínica mitjançant un assaig clínic. En aquest cas, els subjectes participants van ser els digestòlegs que es van comprometre a registrar durant 12 mesos el diagnòstic òptic (test) i la histologia (patró d'or), així com els resultats clínics dels pacients amb pòlips > 20 mm. Al cap de 6 mesos, es van aleatoritzar per fer el curs o no. Inicialment, es van incloure 191 digestòlegs de 81 centres espanyols que volien participar en l'estudi, dels quals 103 (de 59 centres) han començat de manera efectiva el registre de dades de pacients. D'aquests, 58 digestòlegs participants ja han fet el curs (alguns del grup control en acabar el període de 12 mesos), mentre que els altres encara han de registrar més dades de pacients abans de poder ser aleatoritzats. Actualment tenim dades de 1.956 pacients registrats, quan la mida mostral era de 3.000. Haurem d'assolir les 3.000 lesions incloses segons el càlcul de la mida mostral per poder avaluar si la sensibilitat per predir el càncer precoç en els pòlips colorectals és superior en els endoscopistes que han rebut aquesta formació. També es vol avaluar si la taxa de resecció completa (R0) en el càncer colorectal precoç és superior en el grup que ha rebut aquesta formació. Si bé en els alumnes que han realitzat el curs la precisió diagnòstica basada en un test de 20 imatges va ser significativament superior després de realitzar el curs en comparació amb el test inicial (diferència del 7,6%, $p = 0,004$), l'anàlisi preliminar en la pràctica clínica habitual no ha mostrat diferències significatives amb la mida mostral actual.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Subprojecte 1

La constitució d'aquest grup d'interès focal transversal amb clínics i patòlegs (consorci EpiT1) és una de les fites importants d'aquesta beca, ja que això permetrà estandarditzar la pràctica clínica i facilitarà la posada en marxa d'altres projectes de formació i recerca que ajudaran a millorar la qualitat assistencial en aquesta àrea.

A més, la creació d'aquesta biblioteca extensa d'imatges histològiques que s'ha desat en 5 discos durs que ocupen en total de 38 TB i les dades clíniques associades que hi ha a la base de dades d'AEGRedCap representen una riquesa important. De fet, ja han sorgit 3 col·laboracions externes que donaran fruits els pròxims anys:

- Col·laboració amb l'Institute for Cancer Genetics and Informatics de l'Oslo University Hospital i el Dutch pT1CRC Consortium per a la creació d'un algorisme d'intel·ligència artificial per predir la supervivència i afectació ganglionar en CCRpT1 a partir de làmines histològiques.

- Col·laboració amb el Centre de Visió per Computador, Fundació Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras, per al codesenvolupament del subprojecte "Deep learning algorithms in the diagnosis of early colorectal cancer pT1", en el marc del projecte "Deep Learning Algorithms in the diagnosis adenomas and early colorectal cancer (PEARSON)", finançat per la convocatòria Projectes estratègics orientats a la transició ecològica i a la transició digital 2021.

- Col·laboració amb la Dra. Carolina Martínez i el Dr. Andrés Cervantes, de la Fundació per a la Recerca de l'Hospital Clínic de la Comunitat Valenciana i el Servei de Telecomunicacions de la Universitat Politècnica de València, per al projecte "Generació d'un algorisme d'intel·ligència artificial mitjançant l'anàlisi de la imatge histopatològica digitalitzada de ganglis limfàtics per predicció de recurrències en pacients amb càncer colorectal localitzat. Projecte AGIL-CCR".

D'altra banda, el nostre model de risc basat en transcriptòmica podria proporcionar un enfocament clínic individualitzat per identificar els pacients d'alt risc que requereixen teràpia adjuvant oncològica en el CCR T1 i ser el punt de partida de futurs projectes de validació.

Subprojecte 2

Aquest subprojecte ha desenvolupat un curs d'aprenentatge en línia d'alta qualitat, avalat per experts internacionals, per aprendre a reconèixer endoscòpicament el patró invasiu en pòlips colorectals.

La distinció endoscòpica dels pòlips que presenten càncer precoç dels que no en presenten podria ajudar a superar les limitacions de la pràctica clínica actual:

- Cirurgia innecessària en pacients amb pòlips complexos sense risc de metàstasi dels ganglis limfàtics i que podrien haver estat tractats endoscòpicament mitjançant procediments terapèutics avançats.
- Tractaments endoscòpics innecessaris en lesions amb càncer i risc de metàstasi ganglionars que s'han d'operar igualment.
- Elecció inadequada del tractament endoscòpic, com ara la mucosectomia en fragments en lesions sospitoses de contenir càncer i en casos en què l'anàlisi histològica no permet mesurar la invasió submucosa i els marges de resecció.
- Teràpies endoscòpiques avançades, com dissecció submucosa en lesions molt benignes com la displàsia de baix grau, en què la integritat i l'orientació de la mostra no són tan importants.
- Programació de noves colonoscòpies per intentar extirpar endoscòpicament lesions en casos en què en la segona colonoscòpia es veu que hi ha càncer i s'ha d'operar.
- Presa de decisions basades en biòpsies, que subestimen la histologia per error de mostreig.
- Derivacions innecessàries a un centre terciari.
- Heterogeneïtat dels tractaments segons el centre.

S'està duent a terme un assaig clínic per avaluar si aquest curs millora la sensibilitat dels endoscopistes per predir el càncer precoç i augmenta la taxa de resecció completa en el càncer colorectal precoç. En cas que els resultats siguin positius, es podria estendre aquest curs a altres països després de traduir-lo a altres idiomes i desenvolupar altres cursos de diagnòstic òptic en altres tipus de lesions gastrointestinals o de neoplàsies.

El curs s'està difonent actualment a través de la Societat Espanyola d'Endoscòpia Digestiva, de l'Associació Espanyola de Gastroenterologia i de l'Organització Panamericana de Gastroenterologia. També s'ha posat en contacte amb nosaltres la Societat Europea d'Endoscòpia Digestiva, que està fent una revisió sistemàtica sobre aquest tema per possiblement incloure en les seves recomanacions aquest curs. En cas que els resultats siguin positius, també es podria estendre a altres països i desenvolupar altres cursos de diagnòstic òptic en altres tipus de lesions gastrointestinals o de neoplàsies.

4. Bibliografia científica generada

Articles

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 línia abans de la impressió.
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. Classificació: Patologia 6/76 (D1); Cirurgia 7/203 (D1).

Presentacions en congressos

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

43.º Congreso de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. 25-27 de setembre de 2021, Màlaga.

Comunicació 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 març de 2022, Madrid.

Comunicació oral.

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

Digestive Disease Week 2022, 21-24 de maig, San Diego (EUA).

Presentació oral.

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

ESGE Days 2022, 28-29 d'abril de 2022, Praga (República Txeca).

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 setembre de 2022, Basilea (Suïssa).

7. *Estadíaaje 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 març de 2023, Nova Orleans (EUA).

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

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

Pòster amb rellevància per a la pràctica clínica.

11. *Pronóstico de los CCRpT1 de bajo riesgo resecaados 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 i VII Congreso SEPAF, 3-5 de maig de 2023, Sevilla.

13. *Staging of pT1 rectal cancer in a nationwide population-based cohort Epi1consortium.*

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: Epi1 Consortium and Dutch T1 group.*

UEG Week 2023.

15. *Staging of pT1 rectal cancer in a nationwide population-based cohort Epi1consortium.*

UEG Week 2023.

16. *Prognosis of low-risk pT1 CRC locally resected en bloc and in piecemeal - Comparative study with two international cohorts: Epi1 Consortium and Dutch T1 group.*

ESGE Days 2024.