

Asunto **Solicitud Beca SEMNIM 2021**
De Semnim-Beca 2021 <webmaster@semnim.es>
Destinatario <webmaster@semnim.es>, <presidencia@semnim.es>, <vicepresidencia@semnim.es>, <secretaria@semnim.es>, <vicesecretaria@semnim.es>, <tesoreria@semnim.es>, <vicetesoreria@semnim.es>, <grupos.trabajo@semnim.es>, <sociedades.autonomicas@semnim.es>, <mercedes.mitjavila@salud.madrid.org>
Cc <webmaster@semnim.es>
Responder a <antonio.rodriguez.fernandez.sspa@juntadeandalucia.es>
Fecha 2021-02-14 23:11

Nombre: ANTONIO
Apellidos: RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ
Correo-e: antonio.rodriguez.fernandez.sspa@juntadeandalucia.es
Número de socio: 544
DNI: 24242353P

Servicio y Centro de Trabajo: Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
CVN (modelo oficial FECYT en pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/60299ff816eed.pdf>

Equipo investigador: nombres y filiación: • Antonio Rodríguez Fernández (IP) (ARF). FEA Medicina Nuclear. Investigador principal en IBS H.U. Virgen de las Nieves. IBS

- Bernardo Herrera Imbroda (BHI). FEA Urología. Co-responsable grupo B-11 IBIMA. H.U. Virgen de la Victoria. IBIMA. Profesor asociado UMA.
- Felipe Sáez Barranquero (FSB). FEA Urología H.U. Virgen de la Victoria. IBIMA
- Juan Andrés Cantero Mellado (JCM). FEA Urología H.U. Virgen de la Victoria. IBIMA.
- Raquel Correa Generoso (RCG). FEA Oncología Radioterápica. H.U. Virgen de la Victoria. IBIMA.
- Ismael Herruzo Cabrera (IHC), Jefe de servicio Oncología radioterápica y Director Médico H.U. Regional de Málaga.
- Antonio Luis Gutiérrez Cardo (ALGC). FEA Medicina Nuclear. H.U. Regional de Málaga. Colaborador Investigador de IBIMA Área 1.
- María Luque Guerrero (MLG). Técnico gestión I+D+i IBIMA.
- David Olmos Hidalgo (DOH). Investigador Ramón y Cajal y Jefe de la Unidad de Cáncer de Próstata, CNIO, Madrid.
- Elena Castro Marcos (ECM). Investigador Juan Rodés IBIMA, Málaga.
- Ana Ojeda Claro (AOC) FEA Urología. Investigadora INiBICA H.U. Puerta del Mar. INiBICA
- Francisca Partida Palma (FPP). FEA Medicina Nuclear H.U Puerta del Mar.
- Yolanda Santaella Guardiola (YSG). FEA Medicina Nuclear H.U Puerta del Mar.
- Enrique Gómez Gómez. FEA Urología. Investigadora IMIBIC. H.U. Reina Sofía. IMIBIC.
- Julia Carrasco Valiente (JVC). FEA Urología. Investigadora IMIBIC. H.U. Reina Sofía. IMIBIC.
- Sonia García Cabezas (SGC). FEA Oncología Radioterápica. H.U. Reina Sofía. IMIBIC.
- Juan Antonio Vallejo Casas (JACV). Responsable Medicina Nuclear H.U. Reina Sofía.
- Ignacio Puche Sanz (IPS) FEA Urología. Investigador IBS H.U. Virgen de las Nieves. IBS
- Eva M Triviño Ibáñez (EMTI). FEA Medicina nuclear. Investigadora en IBS. H.U. Virgen de las Nieves. IBS

El equipo de trabajo cuenta con un grupo multidisciplinar y multicéntrico con amplia y reconocida trayectoria asistencial e investigadora, representado por profesionales de diversas instituciones: H.U. Virgen de las Nieves de Granada, H.U. Virgen de la Victoria y Regional de Málaga, H.U. Puerta del Mar de Cádiz H.U. Reina Sofía de Córdoba e Institutos de Investigación Biomédica de Andalucía (IBIMA, IMIBIC, IBS, INiBICA). Incluye 6 FEAs en Medicina Nuclear, 7 de Urología, 3 de Oncología Radioterápica y 3 investigadores seniors, todos ellos con amplia experiencia en el manejo asistencial e investigación biomédica en uro-oncología y cáncer de próstata. El investigador principal (Dr. Antonio Rodríguez Fernández) cuenta con una larga trayectoria en investigación desde que acabó su residencia, liderando varias líneas de investigación en oncología, especialmente en cáncer de próstata, pulmón y colon, que han dado como resultado numerosas publicaciones en revistas indexadas nacionales e internacionales, que le confiere las suficientes capacidades técnicas para coordinar el presente proyecto. El equipo de medicina nuclear cuenta con una experiencia robusta en el manejo de pruebas de imagen funcional (PET colina, PET Ga68, 18F-PSMA) en el cáncer de próstata, como demuestra su participación en el ensayo clínico Phytos sobre 18F-PSMA y su experiencia contrastada como investigadores en proyectos de concurrencia competitiva. Los FEAs de urología y oncología radioterápica implicados en el proyecto desarrollan su actividad asistencial en el campo de la uro-oncología, con dilatada experiencia en el manejo de estos pacientes, así como en la realización de proyectos de investigación sobre cáncer de próstata, tanto como IPs como colaboradores. La participación en este proyecto de investigadores seniors y postdoctorales de reconocimiento internacional en la materia, aportará solidez y factibilidad para el desarrollo experimental a realizar y trabajarán de forma coordinada con el IP para incluir esta cohorte de estudio en otros proyectos de expansión nacional e internacional.

Título del Proyecto: 18F-PSMA PET/TC EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE: IMPACTO CLÍNICO DE LA RECLASIFICACIÓN DEL RIESGO Y VOLUMEN DE ENFERMEDAD.

Introducción: INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) constituye un problema de salud de primer orden a nivel mundial con más de un millón de casos nuevos cada año (1,2). En España el CP es el tumor más frecuente en varones y, aunque la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios tempranos en los que la enfermedad está localizada y es potencialmente curable, hasta un 30% de los casos pueden presentarse como enfermedad metastásica o diseminada por diferentes vías. Estos pacientes, suelen responder inicialmente al tratamiento con terapia hormonal antiandrogénica (ADT) aunque con el tiempo pueden llegar a desarrollar resistencia al tratamiento hormonal, dando lugar a la forma conocida como CP resistente a la castración (mCRPC), que representa una forma letal de la enfermedad (3,4).

En los pacientes con enfermedad metastásica de novo, o aquellos que progresan sin haber recibido terapia de privación de andrógenos o ADT, es decir, los casos de CP metastásico sensible a hormonas (mHSPC), el tratamiento se basa en la ADT. En este contexto, la terapia hormonal empleada en el manejo del mHSPC ha evolucionado rápidamente en los últimos años debido al gran avance en el desarrollo de algunos agentes, como Docetaxel o Abiraterona. Estos fármacos han demostrado, en estudios previos, un beneficio clínico, así como un incremento en la supervivencia global (OS) (5-8) y en el tiempo de progresión de la enfermedad, con una mediana del tiempo de progresión hasta la resistencia a la castración de 19-30 meses. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que progresan del mHSPC al mCRPC en menos de 12 meses, a pesar de la ADT. Esta población, con muy mal pronóstico, presenta necesidades médicas insatisfechas hasta el momento, siendo importante identificar los posibles biomarcadores de respuesta entre los que se incluyen parámetros clínicos, bioquímicos, de imagen y posibles aberraciones genómicas cuya identificación conducirá a una mejor comprensión de la genómica del cáncer.

En los últimos años, estudios realizados por investigadores de nuestro grupo y otros autores han identificado que las alteraciones en la vía de la reparación del DNA (DDR) constituye un subgrupo de CP con implicaciones pronósticas y predictivas. En primer lugar, las mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2 constituyen un factor pronóstico, asociado al desarrollo de enfermedad metastásica, y de supervivencia en el CP localizado (9,10). Se han reportado mutaciones somáticas deletéreas y pérdidas de copias en los genes DDR en el 20-25% de los pacientes con mCRPC (11), y en casi la mitad de estos casos una mutación hereditaria (12), siendo BRCA2 el gen mutado más prevalente (11-13). En esta línea, recientemente investigadores de nuestro grupo han publicado los resultados del primer estudio prospectivo que analiza el impacto de las mutaciones de la línea germinal DDR en los tratamientos del mCRPC. El estudio PROREPAIR-B, que incluyó a 419 pacientes en 38 centros en España, ha puesto de manifiesto que el impacto clínico de los defectos de la línea germinal DDR varía con el gen alterado. Se ha confirmado que el BRCA2 es un factor pronóstico independiente para la supervivencia en el CP avanzado. Estos resultados también sugieren que el impacto de BRCA2 en la supervivencia del mCRPC puede verse afectado por el primer tratamiento administrado. Los portadores tratados inicialmente con taxanos tienen peores resultados que los que reciben Abiraterona o Enzalutamida como primera línea para mCRPC (12). Además, el estudio PROREPAIR ha demostrado que los portadores de DDR en línea germinal, en particular aquellos que albergan mutaciones BRCA2, progresan desde el inicio de ADT hasta la resistencia a la castración significativamente más rápido que los no portadores (12). Más allá de su papel pronóstico, la identificación temprana de estas variantes es de relevancia para los familiares, ya que la mayoría de ellas se encuentran en genes que aumentan el riesgo de otros tipos de cáncer como el cáncer de mama, próstata, páncreas y ovario (14-15). Es por ello, que las pautas actuales de la NCCN recomiendan realizar el estudio genético de la línea germinal BRCA1/BRCA2 en pacientes con CP metastásico. Sin embargo, en la actualidad, dicho estudio no se considera factible debido a que los recursos son limitados, a razones logísticas o a la experiencia limitada (16), lo que justifica la necesidad de más estudios para identificar qué pacientes con CP avanzado tienen la mayor probabilidad de portar una mutación de la línea germinal y evitar la realización de pruebas innecesarias en aquellos con baja probabilidad de portar dicha mutación.

Durante décadas el standard of care (SOC) para el tratamiento del mHSPC ha sido la ADT. En los últimos 5 años, la llegada de los nuevos agentes hormonales ha modificado este panorama, demostrando un beneficio clínico y en términos de supervivencia en el mHSPC, e incluyen: Docetaxel, Abiraterona, Enzalutamida y Apalutamida. Entre 2015 y 2017, Docetaxel y Abiraterona, llegaron a ser opciones terapéuticas para el mHSPC, basados en los resultados de los ensayos clínicos CHAARTED, LATITUDE y STAMPEDE (5-8). En 2018, Enzalutamida y Apalutamida fueron añadidos al arsenal terapéutico tras los resultados de los ensayos -clínicos ARCHES, ENZAMET y TITAN (17-19).

Asimismo, el tratamiento radioterápico del tumor primario en pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen se ha considerado recientemente como una opción de tratamiento tras los resultados del ensayo STAMPEDE, en el brazo H (20). Todo ello, ha generado un cambio radical y disruptivo en la forma de tratar el mHSPC.

El análisis de todos estos estudios ha generado un cambio de paradigma en el manejo del mHSPC y ha puesto de manifiesto nuevos conceptos y cuestiones a considerar que son necesarios aclarar, tales como: i) describir/identificar los fenotipos de enfermedad metastásica hormonosensible, ii) adaptar los criterios de riesgo de enfermedad, iii) definir el volumen de enfermedad, iv) planificar la secuenciación de tratamientos más adecuada y, iv) necesidad de nuevas pruebas de diagnóstico por imagen funcional.

La definición de alto/bajo volumen, basada en el número de lesiones óseas y viscerales detectadas en pruebas de imagen convencionales (gammagrafía ósea y TC) propuesta inicialmente por los investigadores del estudio CHAARTED ha sido criticada como "artificial" y considerada una clasificación más metodológica que clínica. Sin embargo, los resultados de todos los estudios presentados en el mHSPC de alto volumen, en base a estos criterios, han sido consistentes lo que demuestra que esta población se beneficia considerablemente de la adición de los nuevos tratamientos a la ADT. En los pacientes clasificados como bajo volumen la adición de Enzalutamida y Apalutamida (ARCHES, ENZAMET y TITAN) también ha mostrado beneficios. En este sentido, el estudio LATITUDE (Abiraterona), diseñado bajo el prisma inicial de pacientes con alto riesgo, también mostró beneficio en la progresión libre de enfermedad radiológica (rPFS) en los pacientes reclasificados como bajo volumen; y, más recientemente STAMPEDE (Abiraterona) ha descrito una mejoría en OS y rPFS en todos los subgrupos estratificando tanto por criterios de volumen CHAARTED como por riesgo LATITUDE. En último caso, el volumen juega un papel importante en la elección del tratamiento radioterápico sobre el tumor primario, ya que STAMPEDE-Radioterapia ha demostrado un beneficio para los pacientes metastásicos de bajo volumen.

Por otro lado, la óptima secuencia de quimioterapia y el uso de un antiandrógeno oral no está claramente definida. Tras la aprobación de Docetaxel en el mHSPC, su uso fue permitido en ARCHES, ENZAMET y TITAN. En ARCHES y TITAN, el tratamiento con Enzalutamida y Apalutamida fue iniciado tras Docetaxel. En ENZAMET su uso fue concomitante. Enzalutamida mostró una mejoría de OS en ARCHES y ENZAMET, independientemente del uso de Docetaxel. El beneficio de Apalutamida en rPFS también fue similar en pacientes con Docetaxel previo (5-8, 21-24). Por tanto, hasta la fecha, estos resultados no nos permiten establecer conclusiones fehacientes acerca de la mejor secuenciación y/o uso concomitante de estas terapias.

Otra cuestión primordial a tener en cuenta es el impacto que generará la introducción de las nuevas pruebas de imagen funcional en la forma de clasificar y entender el

mHSPC. En todos los estudios descritos anteriormente, la clasificación de enfermedad metastásica (nodal, ósea, visceral) ha sido definida mediante pruebas de imagen convencionales (PIC) que incluyen a la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía ósea (GGO). Sin embargo, con la llegada de las nuevas pruebas de imagen funcional, y en especial, la tomografía por emisión de positrones/tomografía axial computarizada (PET/TC) este panorama está cambiando radicalmente. La PET/TC es una modalidad de diagnóstico por imagen no invasiva, ampliamente utilizada en el ámbito oncológico, que permite la utilización de distintos radiofármacos emisores de positrones capaces de evaluar diferentes procesos metabólicos y funcionales. El radiofármaco PET más empleado en la patología oncológica es la fluoro-2-desoxi-glucosa (FDG) marcada con 18F ([18F]F-FDG). La PET/TC proporciona información morfológica y funcional de la carga tumoral, que generalmente muestra una elevada captación del radiofármaco y, además, permite cuantificar la actividad del radiofármaco administrado en el tejido tumoral mediante la obtención de diferentes parámetros funcionales, como el valor máximo de captación estándar o SUV ("standard uptake value") máximo (SUVmax) y volumen tumoral molecular (MTV), que en determinadas neoplasias han demostrado una buena correlación con la respuesta terapéutica y el pronóstico de la enfermedad. En el caso del CP los radiofármacos que más se utilizan en la estadificación y recurrencia son derivados de la colina marcados con [11C] o [18F], que también se están empleando en la evaluación de la respuesta terapéutica de casos con mCRPC (25). Recientemente, el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) se ha introducido como diana para su marcaje con radionúclidos emisores de positrones. El PSMA es una proteína transmembrana con expresión significativamente elevada en las células del CP comparado con el tejido prostático benigno. Su marcaje con radionúclidos emisores de positrones permite la valoración funcional de la enfermedad en pacientes con CP y ha demostrado ser una herramienta útil incluso mejor que los compuestos con [11C]Colina y [18F]F-colina, con valores de sensibilidad y especificidad superiores, especialmente en la detección de lesiones pequeñas y/o niveles bajos de PSA. (26) Existen pocos estudios que investigan el papel de los ligandos PSMA en la evaluación de la respuesta terapéutica de los casos mCRPC (27-29). Uno de los primeros escenarios en el que la utilización de la PET/TC con 18F ó 68Ga PSMA (PSMA PET/TC) ha demostrado su superioridad frente a las PIC ha sido en los pacientes con progresión tras tratamiento con intención curativa (4). Es reconocida la limitación en la sensibilidad y especificidad de las PIC, resultado de un elevado porcentaje de resultados falsos negativos, consecuencia de su dificultad para la detección de la afectación ganglionar pequeña, el reconocimiento de lesiones líticas que pueden presentar poca captación en la GGO y/o estar ocultas en la TC hasta que exista una destrucción trabecular o cortical significativa, así como de falsos positivos que derivan de la existencia de áreas de recambio óseo degenerativo que son escleróticas en TC con alta captación en la GGO. Como resultado de estas limitaciones, ha existido un interés creciente en el desarrollo de imágenes funcionales para la detección temprana de la enfermedad metastásica. La 68Ga-PSMA PET/TC ha mostrado una mejor detección de lesiones metastásicas en pacientes con progresión bioquímica tras tratamiento curativo en comparación con PIC (4). Ensayos comparativos directos entre 18F-PSMA y PIC han mostrado una mayor sensibilidad para 18F-PSMA, con una mejor detección de lesiones frente a GGO y TC (30). Asimismo, estudios comparativos entre 18F-PSMA y 68Ga-PSMA muestran una mejor detección de metástasis adicionales para 18F (31), que además presenta la ventaja de una mayor facilidad de distribución utilizando las redes preexistentes para FDG y un mayor rendimiento de positrones. Finalmente, los datos acerca de la capacidad diagnóstica de la 18F-PSMA PET/TC en función de la señal androgénica son poco concluyentes. Si bien, existen estudios que muestran un incremento de la expresión de PSMA con baja señal androgénica; otros datos han demostrado que las lesiones metastásicas de pacientes con resistencia a la castración expresan suficiente PSMA como para ser claramente detectadas, mostrándose la 18F-PSMA PET/TC como una herramienta diagnóstica consistente en la detección de lesiones en diferentes fases de la enfermedad avanzada y con diferente comportamiento biológico.

Por ende, el presente proyecto pretende evaluar, sobre una cohorte de cáncer de próstata metastásico hormonosensible en tratamiento con antiandrógenos de nueva generación, el impacto en la reclasificación del riesgo y/o volumen de la enfermedad en base a la detección de las lesiones metastásicas con las nuevas pruebas de imagen funcional (18F-PSMA PET/TC), investigar el papel pronóstico de los parámetros volumétricos de cuantificación de la PET/TC, y correlacionar los hallazgos con el fenotipo clínicos y perfil genómico/genético de los pacientes que desarrollan resistencia a la castración.

REFERENCIAS

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer EpidemiolBiomarkers Prev.* 2016 Jan; 25:16-27.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65:87 -108.
3. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 378:645-57.
4. N. Mottet, P. Cornford, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, M. De Santis, S. Fanti et al. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
5. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77.
7. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-60.
8. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-51.
9. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1748-57.
10. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(2):186-93.
11. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.*

2015;373(18):1697-708.

12. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;JCO1800358.
13. Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, et al. Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;72(1):34-42.
14. Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sorensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *NatRev Cancer*. 2016;16(9):599-612.
15. Oliva Fernández L, Ruiz Vico M, Dominguez Recio ME, Fernández de Souza C, Muriel C, Moreno I, et al. Limited value of currently used germline brca mutations predictive tools in prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5).
16. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73(2):178-211.
17. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, Nelson PS, Montgomery B. Biallelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;69(6):992-5.
18. Kumar A, Coleman I, Morrissey C, Zhang X, True LD, et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med*. 2016;22(4):369-78.
19. Castro E, Olmos D, de Bono JS. Targeting DNA Repair: The Role of PARP Inhibition in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer J*. 2016;22(5):353-6.
20. Lozano R, Moreno-Pérez I, Ruiz-Vico M, Castro E, Olmos D. Introducción a los biomarcadores pronóstico y predictivos del Cáncer de Próstata. *Rev Cancer (Madrid)*. 2018;32(3): 1-12.
21. Cancer Genome Atlas Research. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015;163(4):1011-25.
22. Torga G, Pienta KJ. Patient-Paired Sample Congruence Between 2 Commercial Liquid Biopsy Tests. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):868-70.
23. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986.
24. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S et al; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-131.
25. F. Ceci, P. Castellucci, T. Graziani, R. Schiavina, R. Renzi, M. Borghesi, et al. (11)C-Choline PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43 (2016), pp. 84-91.
26. J. Schwenck, H. Rempp, G. Reischl, S. Kruck, A. Stenzl, K. Nikolaou, et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (2017), pp. 92-101
27. Patrikidou A, et al. Who dies from prostate cancer?. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17:348-352.
28. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*. 1998; 52:637-640.
29. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Comparison of anti-prostate-specific membrane antigen antibodies and other immunomarkers in metastatic prostate carcinoma. *Urology*. 2001; 57:1179-1183.
30. Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, Mena E, Blackford A, Nadal R et al. Comparison of Prostate-Specific Membrane Antigen-Based 18F-DCFBC PET/CT to Conventional Imaging Modalities for Detection of Hormone-Naïve and Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Jan;57(1):46-53.
31. Rowe SP, Macura KJ, Mena E, Blackford AL, Nadal R, Antonarakis ES et al. PSMA-Based [(18)F]DCFPyL PET/CT Is Superior to Conventional Imaging for Lesion Detection in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2016 Jun;18(3):411-9.
32. Sarah Piron, Kathia De Man, Vanessa Schelfhout, Nick Van Laeken, Ken Kersemans, Eric Achten, et al. Optimization of PET protocol and interrater reliability of 18F-PSMA-11 imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2020; 10: 14. doi: 10.1186/s13550-020-0593-7. PMID: 32095919.
33. Hayden T. Ravert, Daniel P. Holt, Ying Chen, Ronnie C. Mease, Hong Fan, Martin G. Pomper, and Robert F. Dannals. An improved synthesis of the radiolabeled prostate-specific membrane antigen inhibitor, [18F]DCFPyL. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2016 September; 59(11): 439-450. doi:10.1002/jlcr.3430.

Objetivos: HIPOTESIS

La 18F-PSMA PET/TC es capaz de identificar y caracterizar mejor las lesiones metastásicas que las PIC, condicionando una modificación en la clasificación del riesgo según criterios LATITUDE y/o volumen de enfermedad en base a los criterios CHARTED, lo que permitirá un mejor manejo terapéutico de los pacientes con CP metastásico hormonosensible. Además, la detección de las lesiones metastásicas en la enfermedad hormonosensible mediante 18F-PSMA PET/TC y su cuantificación pueden asociarse con determinadas alteraciones genéticas y/o genómicas que condicionan un peor pronóstico y respuesta terapéutica.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Determinar el impacto clínico de la variación del riesgo (criterios LATITUDE) y/o volumen de enfermedad (criterios CHARTED) determinados mediante 18F-PSMA PET/TC frente a las técnicas de imagen convencional (TC y GGO) en la detección de la enfermedad metastásica hormonosensible.

A partir de este objetivo principal, se consideran los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar la concordancia entre la 18F-PSMA PET/TC y las PIC en la clasificación del riesgo de la enfermedad en base a los criterios CHARTED.
2. Analizar la concordancia entre la 18F- PSMA PET/TC y las PIC en la clasificación del riesgo de enfermedad metastásica de acuerdo con los criterios LATITUDE.
3. Investigar la asociación de los parámetros de cuantificación de la 18F-PSMA PET/TC (SULmax y MTV) y la respuesta del PSA a los 3 y 6 meses tras el tratamiento con antiandrógenos de nueva generación.
4. Investigar el papel pronóstico de los parámetros de cuantificación de la 18F-PSMA PET/TC en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.
5. Estudiar la asociación de los parámetros de cuantificación de la 18F-PSMA PET/TC (SULmax y MTV) y las alteraciones somáticas y germinales de los genes de reparación del ADN en la muestra tumoral previa al inicio de la hormonoterapia
6. Comparar las tasas de detección de la enfermedad entre los diferentes tomógrafos PET empleados en los centros participantes, agrupándolos en dos grandes grupos: digital vs. analógico.

Metodología: METODOLOGÍA

- Diseño del estudio:

El presente proyecto se enmarcará dentro del estudio ACHILLES (ver Anexo1) en la cohorte de mHSPC tratado mediante antiandrógenos de nueva generación. El estudio ACHILLES es un estudio prospectivo, multidisciplinar y multicéntrico que incluye a oncólogos médicos y radioterápicos, urólogos, especialistas en cáncer familiar y patólogos de 15 centros nacionales.

- Población y ámbito geográfico del estudio:

La población de estudio está constituida por un grupo de pacientes pertenecientes, a modo de subproyecto, a la cohorte de enfermedad metastásica hormonosensible del estudio ACHILLES, en los que se iniciará tratamiento con hormonoterapia y a los que se realizará, a criterio del investigador, un estudio 18F-PSMA PET/TC en el momento del diagnóstico.

Se trata de un estudio multicéntrico y multidisciplinar en el que participarán urólogos, oncólogos radioterápicos, médicos nucleares, especialistas en cáncer familiar, investigadores clínicos y básicos y técnicos de investigación de diferentes hospitales andaluces: Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba y Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

- Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión son: i) pacientes mayores de 18 años, ii) diagnosticados de CP metastásico confirmado mediante estudio histopatológico o citológico, iii) candidatos a recibir tratamiento con hormonoterapia, iv) capaces de tolerar la realización de estudio 18F-PSMA PET/TC basal, es decir, previo al inicio de la hormonoterapia y, v) firmar el consentimiento informado.

Se excluyen del estudio los pacientes: i) menores de 18 años, ii) sin confirmación citológica ni histológica del CP, iii) historia de cáncer previo o concomitante o, iv) pacientes con infección activa o no controlada.

Se considerarán lesiones metastásicas las lesiones óseas y/o viscerales detectadas en base a la práctica clínica habitual, esto es, por pruebas de imagen convencional (TC y GGO) y mediante 18F-PSMA PET/TC a criterio del investigador.

Todos los pacientes serán tratados según la práctica habitual (incluyendo el uso de antiandrógenos de nueva generación) a criterio del investigador y seguidos prospectivamente durante la vida media del proyecto. Ello implicará como mínimo, una evaluación clínica, radiológica (TC y GGO), analítica (incluyendo PSA y testosterona) a los 3 y 6 meses.

- Marco temporal

Un año.

- Diseño estadístico y tamaño de muestra

El presente estudio se encuadra dentro de la metodología para comparar dos proporciones dependientes, que ha requerido:

i) Un objetivo primario. Se ha definido como objetivo primario la variación del riesgo (según criterios LATITUDE) y/o volumen (según criterios CHARTED), generado por el 18F-PSMA PET/TC frente a las PIC, para la detección de enfermedad metastásica en el cáncer de próstata hormonosensible.

ii) Definición de los grupos a comparar del estudio. La población de estudio viene definida por pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible que cumplan con los criterios de inclusión en los que se compararán, dentro de un mismo grupo, la enfermedad metastásica detectada mediante las pruebas de imagen convencionales (TC y GGO) y la enfermedad detectada en el estudio 18F-PSMA PET/TC.

iii) Estimación de la proporción 1. En primer término, se ha estimado la proporción diagnóstica de las lesiones metastásicas mediante pruebas de imagen convencional, así como el riesgo (según criterios LATITUDE) y volumen (según criterios CHARTED) en base al número de lesiones óseas y/o viscerales.

iv) Estimación de la proporción a comparar. En segundo término, se ha estimado la variación del riesgo y/o volumen en la detección de la enfermedad metastásica en base al número de lesiones óseas y/o viscerales a detectar por 18F-PSMA PET/TC frente a TC y GGO.

v) Estimación del valor alpha y Beta. Para este estudio se ha elegido un error tipo I (alpha) del 5% y un poder estadístico (1-Beta) del 80%.

vi) Estimación de la pérdida de seguimiento. Para este estudio se ha establecido una pérdida de seguimiento del 10%.

vii) Cálculo del tamaño muestral. Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado un contraste de hipótesis bilateral para la diferencia de proporciones de muestras dependientes. Analizando los datos del ensayo clínico ENZAMET (24), observamos un porcentaje de detección de entre 1-3 lesiones óseas metastásicas del 30%, de un 59% para más de 4 lesiones metastásicas óseas y de un 10% para lesiones metastásicas viscerales, todo ello mediante pruebas de imagen convencional (combinación de TC y GGO). Analizando datos reportados acerca de la rentabilidad diagnóstica del 18F-PSMA PET/TC en cáncer de próstata hormonosensible y, comparados frente a pruebas de imagen convencional (30,31), asumimos que el 18F-PSMA PET/TC podría incrementar la tasa de detección de las lesiones metastásicas (sin tener en cuenta las lesiones equívocas, teniendo en cuenta únicamente las concluyentes) en torno a 3 veces frente a GGO y 2,5 veces frente a TC. Por ende, y con estas premisas, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2, en un contraste bilateral, se precisan 32 sujetos, asumiendo que la proporción inicial de acontecimientos es del 0.3 y al final de hasta un 0.75. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%. Pese a que parece un número alto de pacientes para tan poco tiempo, contamos con un amplio número de clínicos con alta población de referencia para garantizar este reclutamiento.

Otros objetivos han sido establecidos en el diseño del estudio (ver apartado previo objetivos específicos). Para ello, los pacientes serán tratados, según práctica habitual y a criterio del investigador, basadas en las recomendaciones actuales, y seguidos prospectivamente durante la vida media del proyecto, con objeto de: i) evaluar la respuesta terapéutica medida por niveles de PSA a los 3 y 6 meses y, ii) determinar alteraciones somáticas y germinales en genes de la reparación del ADN, y su correlación con los parámetros de cuantificación de la PET/TC.

Analizando los datos de los principales ensayos clínicos en mHSPC (26), observamos que el tiempo a mCRPC oscila entre 19,4-30 meses, siendo la respuesta a PSA un endpoint intermedio que se muestra como factor pronóstico; sobre todo, en aquellos subgrupos de pacientes que no consiguen alcanzar un PSA indetectable en los primeros meses de tratamiento. Por ello, hemos considerado evaluar la respuesta por PSA a los 3 y 6 meses, con objeto de identificar estos fenotipos de peor pronóstico. Asimismo, datos del estudio PROREPAIR-B, realizado por investigadores de nuestro grupo (12), muestra que las alteraciones en la vía de reparación del DNA tienen una prevalencia en torno al 12% en el mHSPC y confieren una mayor y rápida progresión a mCRPC. Otros, muestran que estos defectos pueden encontrarse en torno a un 20-25% de pacientes (11). Por tanto, estimamos identificar en nuestra cohorte un subgrupo (n=4-8) con peor respuesta asociado a estas alteraciones.

- Exploración 18F-PSMA PET/TC:

- o Protocolo de imagen

La 18F-PSMA PET/TC se realizará en todos los pacientes como parte del seguimiento del CP. Las exploraciones se realizarán con un sistema PET/TC integrado, cuyo modelo varía de un centro a otro. El protocolo del procedimiento de preparación, administración del radiofármaco y adquisición de las imágenes se realiza en base a las recomendaciones internacionales disponibles (32). La adquisición de las imágenes se inicia a los 120 minutos post-inyección intravenosa, en vía periférica, de 296 MBq (8mCi) de [18F]DCFPyL, durante los cuales el paciente permanece en reposo (33). El protocolo de adquisición incluye el examen de cuerpo completo en modo 3D, comienza con la adquisición de un topograma (50 mA, 120 kV), seguido del TC helicoidal sin contraste (con un tiempo de rotación 0.5 seg; colimación 1.2 mm; corte 5 mm; pitch 0.8; sentido cráneo-caudal; 120-140 Kv max, 80 Kv min; 170 mA: CAREdose4D) y finaliza con la adquisición de las imágenes de emisión de positrones con varias posiciones de la mesa de exploración (3 min/bed) dependiendo de la altura del paciente. Los datos de emisión se corregirán para randoms, dispersión y desintegración. Para la reconstrucción de los datos se utiliza el algoritmo de reconstrucción iterativa + TOF (6 iteraciones, 21 subsets; matriz 200; zoom 1; filtro: Gaussiano y FWHM: 5 para los equipos analógicos y, 8 iteraciones, 5 subsets; matriz 440; zoom 1; filtro: Gaussiano y FWHM: 2 para el equipo digital). Los datos de la TC son utilizados, además de, para la localización anatómica y fusión con estudio PET, para la corrección de la atenuación.

- o Análisis de las imágenes

Las imágenes serán analizadas, en todo caso, por dos médicos nucleares experimentados. La evaluación de las imágenes incluye un análisis visual y semicuantitativo mediante el cálculo de los distintos parámetros (SUVmax, SULmax, SUVmed, MTV). Para ello, se delimita manualmente el ovoide en el que se incluye el área a evaluar. El SUV cuantifica la cantidad de radiofármaco de una terminada región normalizada por la actividad inyectada y la composición corporal, concretamente, el SUVmax se define como SUV máximo determinado dentro del área de interés normalizada por el peso corporal, mientras que en el caso del SULmax se normaliza por la masa magra. Los parámetros volumétricos incluyen el MTV o volumen tumoral molecular calculado utilizando un umbral del 40% del SUVmax.

- Determinación de las alteraciones de los genes DDR

Estos datos serán obtenidos como resultado de otro subproyecto financiado. En dicho proyecto:

- Las muestras biópsicas tumorales prostáticas se obtendrán de archivo previo, en caso de no existir disponibilidad para biopsiar el tumor a la inclusión del proyecto. En caso de disponibilidad, se obtendrán mediante nueva tecnología biópsica de fusión de imágenes Ecografía-RMN multiparamétrica (BK Fusion MIM Software, Hitachi IOPSEE, Trinity Fusion), con la obtención de entre, al menos, 4-5 cores para tejido parafinado y 2 para tejido fresco congelado.

- La determinación de las alteraciones somáticas y germinales en genes DDR y drivers oncogénicos utilizan protocolos desarrollados por investigadores de dicho grupo. Este

método, previamente validado, basado en Whole Exome Sequencing (WES), será utilizado en muestras parafinadas del tumor primario (4-5 cores) de todos los pacientes incluidos en el proyecto. Se realizará un análisis mutacional y de número de copias para asignar el estado de cada muestra como "positivo" o "negativo" para defectos de genes DDR. Las muestras se considerarán positivas si se encuentra una delección heterocigótica/homocigota, una mutación que se espera que provoque el truncamiento de proteínas o una mutación sin sentido conocida como patogénica según los datos de los repositorios públicos en cualquiera de los siguientes genes: ATM, BRCA1, BRCA2, PALB2 et al. Además, exploraremos la correlación entre la presencia de defectos de genes DDR y la carga de eventos LOH en todo el genoma. De manera similar, los tumores también se clasificarán para otros genes/drivers relevantes (AKT1, APC, AR, ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CHD1, CDK12, CDK4, CDK6, CTNNB1, FANCA, PARP1, PIK3CA, PIK3CB, PTEN, RAD50, RB1, TP53) como positivos o negativos según la ganancia/pérdida prevista de función o estado normal. Las mutaciones somáticas en genes DDR que podrían ser supuestos eventos de la línea germinal (según su identificación previa en bases de datos públicas y la frecuencia alélica del evento), se validarán en ADN de sangre total (extraída de cada paciente incluido en el proyecto, 3- 10 ml) mediante el uso de un panel de Next Generation Sequencing (NGS) de línea germinal validado analíticamente de 55 genes relevantes (basado en trabajos previos de nuestros investigadores - estudio PROREPAIR-B), secuenciación de Sanger o MLPA. Estos trabajos se realizarán en los laboratorios de IBIMA-Málaga y CNIO-Madrid.

- Para el establecimiento de firmas/clusters genómicos basados en perfiles transcriptómicos y metilómicos utilizaremos, inicialmente, ADN extraído de las muestras tumorales parafinadas del tumor prostático para realizar inicialmente WES. Como back-up, podemos utilizar ADN de tejido biopsico prostático fresco congelado o ADNc de plasma recolectado. Las muestras frescas congeladas se utilizarán para la extracción de ARN fuente de ADN para el perfil epigenómico. Continuaremos con el análisis del transcriptoma completo realizando RNA-seq con 50 millones de lecturas por muestra para derivar la firma basada en ARN. Como plan de contingencia, para los análisis de transcriptomas, podríamos usar matrices de nueva generación de transcriptomas completos Affymetrix® (Clariom D o S), muy robustas para el ARN. Finalmente, para la caracterización epigenómica, realizaremos análisis de metilación WG (hasta 36 millones de CpG) o, como alternativa, las matrices MethylationEPIC BeadChip de Illumina® que cubrirán ~ 50.000 CpG. La secuenciación y captura de bibliotecas se realizará en IBIMA-Málaga y CNIO-Madrid. La secuenciación técnica se realizará mediante la compra de líneas de secuenciación a proveedores externos o a CNIO. Los análisis bioinformáticos serán realizados en CNIO-Madrid, dirigidos por investigadores de nuestro grupo, Dr. D. Olmos, Dra. E. Castro.

- Recogida de la información

La recogida de información incluye variables sociodemográficas, variables clínicas y analíticas relacionadas con la enfermedad, con el tratamiento administrado, respuesta terapéutica y el seguimiento. Para recopilar toda esta información se elabora una Hoja de Recogida de Datos.

- Aspectos éticos

El presente proyecto se desarrolla acorde a las recomendaciones internacionales contempladas en la Declaración de HELSINKI de la AMM sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Pese a que el desarrollo del mismo no modifica el algoritmo protocolizado para la atención de los pacientes propuestos, para la disposición y análisis de los datos incluso en forma anónima, se parte de la firma del consentimiento informado preceptivo por parte de los pacientes participantes que será obtenido por el médico responsable del paciente.

- Variables del estudio

Las variables del estudio son:

a) Variables relacionadas con el objetivo principal:

- N° lesiones óseas por TC y GGO
- N° lesiones óseas por 18F-PSMA PET/TC
- N° lesiones viscerales por TC y GGO
- N° lesiones viscerales por 18F-PSMA PET/TC
- Riesgo LATITUDE por TC y GGO
- Riesgo LATITUD por 18F-PSMA PET/TC
- Volumen CHARTED por TC y GGO
- Volumen CHARTED por 18F-PSMA PET/TC
- Variación del riesgo LATITUD según 18F-PSMA PET/TC
- Variación del volumen CHARTED según 18F-PSMA PET/TC
- Respuesta terapéutica según los valores de PSA a los 3 y 6 meses.
- Supervivencia global: tiempo, en meses, desde el diagnóstico del CP hasta el final del seguimiento o fallecimiento del paciente.
- Supervivencia libre de progresión: tiempo, en meses, desde el diagnóstico del CP hasta el desarrollo de la resistencia a la castración.

b) Variables independientes/predictoras:

- Variables sociodemográficas:

- o Edad al diagnóstico (años)
- o ECOG

- Variables relacionadas con el diagnóstico y estado previo de la enfermedad:

- o Edad del diagnóstico
- o PSA al diagnóstico
- o Anatomía patológica:
 - Localización
 - Infiltración perineural
 - Afectación vesículas seminales
- o Gleason
- o PSA nadir
- o Tiempo hasta alcanzar el PSA nadir
- o Terapia previa: SI/NO
- Tipo de terapia previa: Cirugía, Radioterapia.
- o Estudio de las mutaciones somáticas/germinales en la biopsia del tejido prostático (positivo/negativo)

- 18F-PSMA PET/CT previo a la hormonoterapia

- o SUVmax/med/min
- o SULmax/med/min
- o MTV (cm³): volumen tumoral molecular del tumor primario, calculado en el estudio PET/TC con 18F-PSMA previo al inicio de la hormonoterapia.

- Variables relacionadas con el seguimiento:

- o Fecha de último contacto
- o Éxito (sí/no)
- o Progresión hacia la resistencia a la castración (sí/no)

- Recogida de datos y fuentes de información

La información en las bases de datos se almacenará de forma economizada y toda la información recogida de los pacientes será tratada cumpliendo los requisitos de la Ley Orgánica de Protección de Datos 2018.

- Análisis estadístico

Los datos se procesarán para su análisis mediante el programa SPSS v22 y/o software de computación matemática R. Las variables cuantitativas serán evaluadas por su valor numérico real, tomando la media, mediana y la desviación típica. Las cualitativas se distribuirán en categorías, calculando las frecuencias absolutas y relativas. Se realizará test K – S para verificar normalidad. Si presentaban distribución normal se adoptarán test paramétricos; en caso contrario, no paramétricos. Las variables cualitativas se evaluarán por medio de tablas de contingencia, aplicando el test de la Chi-cuadrado o Fisher. En las variables cuantitativas, para comparar la igualdad o no de los valores en los grupos analizados se realizará previamente la normalidad e igualdad de la varianza. Si se aceptaba la hipótesis nula, se aplicará el test de la T de Student o ANOVA. En todos los casos, se tomará como valor estadísticamente significativo $p < 0.05$. Para la generación de modelos multivariantes, se realizará regresión logística con evaluación de los modelos mediante calibración (Hosmer-Lemeshow) y discriminación (curvas ROC) y regresión de cox para el estudio de los factores relacionados con el tiempo de respuesta. Finalmente, se determinarán curvas de probabilidad de los factores independientes, mediante Kaplan-Meier y/o Cox.

- Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio ha sido la imposibilidad de establecer como objetivo secundario el tiempo hasta la progresión/resistencia a la castración, ya que su estimación en el diseño, en base a los datos de referencia publicados, excede la vida media del proyecto según normas propias de la beca (12 meses). Por este motivo, se ha optado por incluir la respuesta a PSA a los 3 y 6 meses tras tratamiento, endpoint pronóstico intermedio reconocido en todas las publicaciones de los ensayos clínicos en mHSPC (26).

PLAN DE TRABAJO

El desarrollo de las diferentes etapas del plan de trabajo de este proyecto se llevará a cabo íntegramente por personal especializado en las diferentes áreas dentro de los distintos centros hospitalarios implicados.

1. Al inicio del proyecto se llevará a cabo una reunión de todo el equipo investigador para definir el reparto de tareas, la creación de la hoja de recogida de datos y puesta en común de la misma. Durante el primer mes se preparará toda la documentación necesaria para comenzar con el proyecto: informe definitivo para el Comité de Ética, consentimiento informado, hoja de información del paciente y hoja de recogida de datos. (Investigadores encargados: todos).
2. El desarrollo del proyecto de investigación planteado no modifica el algoritmo protocolizado para la atención y tratamiento de los pacientes con mHSPC.
3. Los pacientes con CP metastásico confirmado histológicamente, que constituyen la población diana del estudio y que cumplan con los criterios de inclusión serán reclutados para participar en el proyecto planteado desde las consultas de seguimiento por parte de los especialistas de Urología y Oncología Radioterápica. El periodo de reclutamiento se extenderá a lo largo de los 12 meses de duración del proyecto. (Investigadores encargados: BHI, FSB, JCM, AOC, EGG, JVC, IPS, RCG, SGC, IHC).
4. Recogida de las muestras histológicas y análisis genético de las mismas (DOH).
5. La 18F-PSMA PET/TC se realiza en todos los pacientes reclutados como parte del proceso asistencial en el contexto del paciente con CP metastásico sensible a hormonoterapia. (Investigadores encargados: ARF, EMTI, ALGC, FPP, YSG, JAVC).
6. A lo largo del seguimiento de los pacientes reclutados, la respuesta a la hormonoterapia se evaluará con una periodicidad de 3 meses mediante técnicas de imagen morfológicas y funcionales: GGO, TC y 18F-PSMA PET/TC. La respuesta terapéutica se considerará en términos de respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (PE) en base al seguimiento clínico y radiológico, y según criterios de evaluación de respuesta para tumores sólidos PERCIST (Investigadores encargados: ARF, EMTI, ALGC, FPP, YSG, JAVC).
7. El volcado de la información obtenida de cada paciente se realizará periódicamente cada 3 meses, utilizando una aplicación informática (Excel, EpiDat v3.1 e IBM SPSS Statistics 19 o versión superior en caso de disponibilidad) y será llevado a cabo por MLG y ECM. Los datos obtenidos serán revisados, periódicamente, por el investigador principal. Del mismo modo, se llevará a cabo una reunión a los 6 meses y al final del proyecto para la confección de la memoria correspondiente y la redacción de artículos o comunicación a congresos si se considera pertinente. Si se precisara en alguna reunión extraordinaria, está se podrá llevar a cabo en cualquier momento que el grupo estime oportuno.

MEDIOS DISPONIBLES

Unidades de urología. Cuentan con los recursos técnicos y asistenciales necesarios para la inclusión de pacientes y el manejo clínico y seguimiento. Para la obtención de muestras de biopsias prostáticas se utilizará tecnología de fusión de imágenes Ecografía-RMN multiparámica (BK Fusion MIM Software, Hitachi BIOPSEE, Trinity Fusion).

Unidades de oncología radioterápica. Cuentan con los recursos técnicos y asistenciales para la inclusión de pacientes y el manejo clínico y seguimiento.

Unidades de medicina nuclear. Cuentan con los recursos técnicos y asistenciales para la realización de 18F-PSMA PET/TC.

Laboratorio de investigación de IBIMA-Málaga. La unidad de biología molecular de IBIMA cuenta con los siguientes recursos disponibles para este proyecto: equipo de secuenciación masiva Illumina, plataforma APERIO Versa Leica, termocicladores convencionales (Applied Biosystems), equipos de electroforesis (Pharmacia), equipo fluorimétrico QUBIT® 2.0 fluorometer, bioanalyzer 2100 expert (Agilent), baños, centrifugas, básculas de precisión, congeladores -80°C y congeladores -20°C.

Laboratorio de investigación CNIO-Madrid. La unidad de investigación clínica de cáncer de próstata y la unidad de genómica y secuenciación de CNIO desarrollará, en colaboración con IBIMA, los análisis experimentales y bioinformáticos. UW-OncoPLEX y NGS se utilizarán para generar librerías de secuenciación. Este método ha sido trabajado por el Dr. Olmos, en estrecha colaboración con Dr. Pritchard (Universidad de Washington). Para capturar las bibliotecas utilizaremos Hi-Seq 2500/Hi-SeqX de proveedores externos o NovaSeq cuando esté disponible en CNIO. Posteriormente, los análisis bioinformáticos se realizarán con el apoyo de la unidad de bioinformática de CNIO y los colaboradores del INGEMM. Los modelos PDX se realizarán en el animalario de CNIO.

Resultados preliminares (si los hubiera): No hay

Potencial impacto de los futuros hallazgos: POTENCIAL IMPACTO DE LOS FUTUROS HALLAZGOS

Aplicabilidad de los resultados

Los resultados obtenidos se aplicarán en el ámbito clínico-asistencial a corto-medio plazo. La población potencial que puede beneficiarse de la incorporación de los resultados a la práctica clínica serán los pacientes con CP que a lo largo del seguimiento desarrollan enfermedad metastásica y en los que, de confirmarse los resultados positivos en nuestros objetivos, se podría realizar clasificación más precisa de la carga de enfermedad y del riesgo de desarrollar resistencia a la castración, condicionando la selección más adecuada de los pacientes con CP candidatos a hormonoterapia, mediante un procedimiento no invasivo, poco costoso y sin necesidad de someter al paciente a pruebas cuantitativas. Además, permitiría optimizar los recursos terapéuticos en el manejo del CP avanzado.

Impacto de los resultados

El manejo del mHSPC se encuentra en un momento álgido de pleno desarrollo, tanto en su esfera diagnóstica como terapéutica. Los resultados del presente proyecto pueden tener un impacto sustancial para demostrar la utilidad de las nuevas pruebas de imagen funcional (18F-PSMA PET/TC) en la correcta estadificación de la enfermedad

metastásica frente a las pruebas de imagen convencionales, en una cohorte de práctica habitual contemporánea.

Los resultados del presente proyecto de investigación pueden condicionar una modificación en las actuales guías de práctica clínica para el manejo del CP metastásico sensible a hormonoterapia. De obtenerse un resultado positivo en los objetivos planteados se sentarían las bases para la inclusión del estudio 18F-PSMA PET/TC como técnica de elección a la hora de establecer el riesgo y carga de enfermedad en estos pacientes. Este procedimiento diagnóstico no invasivo y relativamente poco costo, permitiría, no sólo una mejor selección de los pacientes con CP metastásico para el inicio de la hormonoterapia, sino también la valoración de la respuesta terapéutica, lo que a su vez permitiría una intervención temprana en el algoritmo terapéutico de estos pacientes, evitando la utilización terapias menos eficaces para frenar, retrasar o evitar la progresión de la enfermedad. Asimismo, el desarrollo de biomarcadores para la identificación de fenotipos clínico-radiológicos de mayor agresividad pueden ayudarnos a dirigir y personalizar los tratamientos. Es decir, si se confirma la hipótesis planteada, se podría plantear la inclusión de los parámetros de cuantificación de la 18F-PSMA PET/TC como biomarcadores a tener en cuenta para indicar la hormonoterapia en las guías de práctica clínica del manejo del CP avanzado. Por otro lado, la información recogida acerca de las alteraciones germinales en genes DDR podrá integrarse dentro de algoritmos clínico-patológicos para establecer modelos de predicción de cáncer de próstata familiar, lo cual generará una herramienta de enorme utilidad en el manejo del espectro heredable de la enfermedad y en el consejo genético de los pacientes y familiares.

La incorporación de esta cohorte al proyecto ACHILLES nos permitirá redimensionar los resultados de este proyecto y establecer redes colaborativas internacionales para futuros estudios académicos, proyectos de investigación y ensayos clínicos. Para facilitar el plan de transferencia y protección se contará con el apoyo de las Oficinas de Transferencia de Tecnología del SSPA y CNIO, quienes coordinarán y analizarán, de forma previa a la difusión de resultados, la capacidad de los mismos para generar derechos de protección intelectual o industrial.

Plan de difusión y explotación

Como se ha mencionado anteriormente, el grupo de investigación posee un marcado carácter multidisciplinar. La primera difusión de los resultados del trabajo es inmediata y contempla la transferencia de la misma desde la investigación biomédica a la asistencia clínica, tanto desde el punto de vista de la fiabilidad diagnóstica como en el asesoramiento en la toma de decisiones clínicas con potencial repercusión terapéutica y pronóstica.

Obviamente, se pretende la máxima difusión de los resultados obtenidos (tanto preliminares como definitivos) a la comunidad profesional afín. Para ello, se emplearán los medios habituales: comunicación a reuniones científicas (preferiblemente publicadas en revistas indexadas) y artículos originales. En el ánimo del equipo investigador está el contribuir con información de calidad al establecimiento de unas pautas de consenso en el manejo de los pacientes con CP no sólo de aplicación en un ámbito local, sino válidas para la comunidad profesional implicada en esta patología.

A partir del análisis de resultados (final del primer año), se presentarán los datos en congresos científicos de carácter nacional o internacional, según el calendario y los resultados obtenidos. Exclusivamente en reuniones que publiquen sus actas en revistas indexadas (JCR). Cuando se obtengan los resultados definitivos de los 32 sujetos previstos (mediados del tercer año de proyecto) se escribirán las publicaciones orientadas a las revistas JCR comentadas en el apartado anterior.

En la fase conceptual del desarrollo de este proyecto no se contempla de modo inicial la consecución de una patente con potencial difusión económica, y desconocemos si en el transcurso de éste pudiera generarse. De ser así, se podría plantear el desarrollo de herramientas del diagnóstico asistido por computación, elaboración de nomogramas u otros programas ('software') de asistencia al clínico para seleccionar los pacientes con CP de mayor carga de enfermedad y riesgo candidatos a un tratamiento hormonal y seguimiento más estrecho. En tal caso, por su puesto, se procedería acorde al procedimiento habitual de registro para su potencial explotación por terceros.

Carta del Jefe de Servicio (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/60299ff81770f.pdf>

Carta de motivación (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/60299ff8179b1.pdf>

Presupuesto: PRESUPUESTO SOLICITADO Y JUSTIFICACIÓN

Las actividades para la que solicita financiación en la presente convocatoria son:

- Realización de pruebas funcionales de imagen basadas en la 18F-PSMA PET/TC. Se solicitará financiación para la adquisición del radiotrazador [18F]DCFPyL así como su distribución entre los diferentes centros implicados.

a) [18F]DCFPyL (559€ x n=32) = 17.888€

b) Distribución de [18F]DCFPyL (391€ x n=32) = 12.512€

El importe total solicitado para alcanzar los objetivos planteados en el presente proyecto asciende a 30.400€.

Investigador principal: Antonio Rodríguez Fernández

PRESUPUESTO SOLICITADO

Gastos de ejecución:

A) Adquisición de bienes y contratación de servicios

(Inventariable, fungible y otros gastos)

Fungible:

• [18F]DCFPyL (559€ x N=32) : 17.888€

• Distribución de [18F]DCFPyL (391€ x N=32) : 12.512€

Subtotal 30.400€

26/2/2021

WebFaction webmail :: Solicitud Beca SEMNIM 2021

B) Viajes y dietas 0€
Subtotal 0€

Subtotal de los gastos de ejecución 30.400€

TOTAL DE LA AYUDA SOLICITADA 30.400€

¿Ha solicitado o disfruta de alguna otra beca o ayuda?: No
En caso afirmativo, ¿cuál es la cuantía de la misma?: 0

Fecha: 14 febrero, 2021

Time: 23:11

Page URL: <https://semnim.es/formulario-de-solicitud-de-la-beca-semnim-2021/>

User Agent: Mozilla/5.0 (Windows NT 10.0; Win64; x64) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko) Chrome/88.0.4324.150 Safari/537.36

Remote IP: 79.156.192.88

Powered by: Elementor