

Asunto **Solicitud Beca SEMNIM 2021**
De Semnim-Beca 2021 <webmasster@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 <webmasster@semnim.es>
Responder a <josem.jimenezhoyuela.ssipa@juntadeandalucia.es>
Fecha 2021-02-10 12:54

Nombre: JOSÉ MANUEL
Apellidos: JIMÉNEZ-HOYUELA GARCÍA
Correo-e: josem.jimenezhoyuela.ssipa@juntadeandalucia.es
Número de socio: 361
DNI: 28867122Y
Servicio y Centro de Trabajo: SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR, HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO DE SEVILLA
CVN (modelo oficial FECYT en pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6023c95969cc5.pdf>
Equipo investigador: nombres y filiación: EQUIPO INVESTIGADOR

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO (HUVR)

- SERVICIO DE UROLOGIA

IGNACIO OSMAN nachosman79@hotmail.com
BELÉN CONGREGADO bcongre@hotmail.com

- SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

JOSE M JIMÉNEZ-HOYUELA josem.jimenezhoyuela.ssipa@juntadeandalucia.es
JUAN LUIS TIRADO juanluis.tirado.ssipa@juntadeandalucia.es
ROSA MARIA ÁLVAREZ rosa.alvarez.ssipa@juntadeandalucia.es

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR (HUPM)

- SERVICIO DE UROLOGIA

JOSE LUIS ÁLVAREZ-OSSORIO urossorio@gmail.com
CRISTINA SALVATIERRA cris_salvatierra@hotmail.com

- SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR

MAGDALENA PAJARES magdalena.pajares.ssipa@juntadeandalucia.es
YOLANDA SANTAELLA yolanda.santaella.ssipa@juntadeandalucia.es
FRANCISCO M CAÑETE fmcanete@live.com

Título del Proyecto: VALORACIÓN DEL IMPACTO CLÍNICO DEL USO DEL PET-PSMA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CON RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS PROSTATECTOMÍA RADICAL

Introducción: El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres después del cáncer de pulmón. Según datos de Globocan 2018, se diagnostican en España 31.728 nuevos casos de cáncer de próstata. Los tratamientos locales (prostatectomía radical y radioterapia) y la deprivación androgénica son la piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, entre un 27-53% de los pacientes, presentan una recidiva bioquímica después del tratamiento. La recidiva bioquímica se define en función del tratamiento primario realizado. Así en pacientes tratados con radioterapia se considera recidiva cuando el valor de PSA es 2 ng/mL superior al valor nadir o del valor más bajo alcanzado de PSA; mientras en el

caso de la prostatectomía cuando los niveles del PSA son superiores a 0,2 ng/ml en dos determinaciones consecutivas. Una vez diagnosticada la recidiva debe determinarse si existe afectación local o a distancia mediante pruebas de imagen, ya que a pesar de la elevada sensibilidad del PSA, por sí sola no permite la localización de la recurrencia, puesto que se modifica la actitud terapéutica a seguir con el paciente.

Las técnicas de imágenes convencionales (TC toracoabdominal y la gammagrafía ósea) han mostrado una sensibilidad baja para localizar la recurrencia especialmente en pacientes asintomáticos. Además, la presencia de semillas de la braquiterapia dificulta la valoración de la recurrencia local utilizando RM.

En los últimos años la PET/TC con 18F-colina ha cobrado importancia en el estudio de pacientes con sospecha de recidiva bioquímica, siendo esta su principal indicación, aunque la sensibilidad de la misma está muy influenciada por los niveles de PSA, con resultados insatisfactorios en pacientes con PSA < 1 ng/ml (porcentaje de detección entre el 5 y el 24%).

Se están incorporado nuevos radiofármacos PET que usan el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), el cual está sobre-expresado por el 95% de las células con cáncer de próstata y se correlaciona positivamente con la agresividad del tumor, lo que le proporciona una elevada sensibilidad a la prueba. Los primeros estudios usaron como radionúclido el galio-68, para lo cual es necesario un generador de germanio, lo cual limita la disponibilidad de estos estudios. La aparición de radiofármacos PSMA marcados con fluor-18, con una mayor vida media (110 minutos) y una mayor proporción de positrones, están incorporándose a los servicios de Medicina Nuclear, y en el caso de España está disponible como fármaco de uso compasivo el 18FDCFPyL (PSMA).

El metaanálisis de Treglia et al refiere un porcentaje de detección del 49% en pacientes con recidiva bioquímica con PSA < 0,5 ng/ml, que aumenta al 86% con niveles \geq a 0,5 ng/ml mediante estudios PET/CT con PSMA marcado con fluor-18. En este sentido, un reciente estudio publicado por Perry et con 18FDCFPyL (PSMA) en 103 pacientes con recidiva bioquímica y niveles de PSA 0,5 ng/ml detecta un 47,6% de lesiones, identificando un 13,6% metástasis a pesar del bajo nivel de PSA. Otros estudios como el de E. Rousseau et al en 130 pacientes con 18FDCFPyL (PSMA) y recidiva bioquímica, muestra resultados similares, modificando el estadio de la enfermedad en el 65,5% de los casos y el manejo terapéutico en el 87,3% de los casos. Las distintas guías internacionales van incorporando los estudios PET-PSMA dentro de sus recomendaciones a pesar de existir aún un número limitado de estudios prospectivos. Según las guías, cuando las imágenes convencionales son negativas o equívocas en pacientes con cáncer de próstata con alto riesgo de metástasis, la PET / CT puede agregar un beneficio clínico. En la reestadificación de pacientes con CaP con imágenes convencionales negativas para hombres en quienes se contempla la terapia de rescate, se recomienda PET / CT con diferentes radiofármacos ya que tienen un mayor rendimiento de detección de enfermedades y pueden alterar el manejo del paciente. En pacientes con recidiva bioquímica con valores bajos de PSA, la PET con agentes dirigidos a PSMA parece proporcionar una tasa de detección más alta en comparación con otros radiofármacos. Así, EAU-Guidelines lo recomienda en pacientes con PSA > 0,2 ng/ml tras prostatectomía o en pacientes con recidiva bioquímica tras radioterapia. En el caso de las guías de la European Association of Urology (EAU) recomiendan el uso de PSMA PET / CT para hombres con PSA persistente > 0.2 ng / mL, o en el momento de recidiva bioquímica después de PR, con una calificación de fuerza débil (11) y en pacientes que experimentan recidiva bioquímica después de RT, con una calificación de fuerza fuerte.

Objetivos: • Objetivo principal:

Cuantificar la TASA DE DETECCIÓN de la PET / TC con 18FDCFPyL (PSMA) en pacientes con niveles de PSA mayor o igual a 0,1 ng/ml (recidiva o persistencia bioquímica) tras prostatectomía radical (PR), y su influencia en el impacto en la toma de decisión clínica

• Objetivos secundarios:

- Estudiar la relación de la dinámica de PSA con la tasa de detección del PET / TC con 18FDCFPyL (PSMA)
- Estudiar la relación del Gleason/ISUP con la tasa de detección del PET / TC con 18FDCFPyL (PSMA)
- Valorar la relación existente entre los parámetros de cuantificación metabólicos derivados de la PET / TC con 18FDCFPyL (PSMA) y los de carácter bioquímico (PSA) e histológico (Gleason)
- Estudiar la posible variabilidad interobservador en la evaluación de las imágenes obtenidas tras estudio PET / TC con 18FDCFPyL (PSMA)
- Analizar la variabilidad de los resultados obtenidos según el tipo de equipo tomógrafo-PET utilizado (BIOGRAPH mCT 20 vs DISCOVERY MI 5R)

Metodología: A. Tipo de estudio, Ámbito y Aspectos Éticos

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, que se realizará entre el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

Se ha solicitado la correspondiente aprobación del Comité Ético, Investigación y Ensayos Clínicos, del Hospital Puerta del Mar.

El proyecto se desarrolla cumpliendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos de investigación médica en seres humanos.

El proyecto de investigación no supone ninguna alteración de la práctica clínica habitual siendo anonimizados todos los datos de los pacientes para su análisis.

B. Población estudiada

El número de casos a incluir en el estudio será de 60 pacientes, previo consentimiento informado.

La población de estudio está constituida por pacientes con cáncer de próstata tratados inicialmente con prostatectomía radical (PR) a los que, por indicación médica se les realizará un estudio PET/TC 18F-PSMA cumpliendo uno de los siguientes criterios:

- RECIDIVA BIOQUÍMICA (RBQ), en pacientes con un PSA indetectable después de una PR y que presentan posteriormente dos determinaciones consecutivas de PSA \geq 0,2 ng / ml
- PERSISTENCIA BIOQUÍMICA (PBQ), definida como la persistencia de un valor de PSA \geq 0,1 ng/ml, 4-8 semanas tras la PR

1. Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluirán en el estudio los pacientes con cáncer de próstata tratados mediante PR con intención curativa, que presenten criterios de recidiva bioquímica o persistencia

bioquímica.

Se excluirán del estudio aquellos, que presenten uno de los siguientes criterios

Se excluirán del estudio los pacientes que presenten los siguientes criterios

- Pacientes con enfermedad metastásica resistente a la castración
- Aquellos que ya se hayan sometido a RT de rescate, TDA y/o antiandrógenos en monoterapia
- Historia de cáncer previo o coexistente
- Pacientes con infección activa

2. Variables estudiadas

- Edad, años (mediana, IQR)
- Grupo de riesgo de la EUA al diagnóstico
- PSA tras prostatectomía
- PSA en momento PET/CT (ng / ml)
- Duplicación de PSA (meses) (mediana, IQR)
- Velocidad de PSA
- Tiempo a recidiva
- Estadio patológico pieza de prostatectomía (pTN)
- Márgenes quirúrgicos
- Grado ISUP
- Gleason
- Estadio del tumor (T1c, T2, T3, T4)
- Tratamiento primario: prostatectomía L o R, PR más linfadenectomía
- Tratamiento de rescate: Radioterapia, Linfadenectomía
- Datos del estudio de imagen: PET, RM, TC, Gammagrafía Ósea (positiva, negativa, indeterminada)

C. Procedimiento PET/TC 18F-PSMA

1. Preparación de los pacientes:

No se requiere ayunas, los pacientes deben beber entre 1-2 L de agua antes de su cita y orinar inmediatamente antes de la exploración. No se administrarán diuréticos

2. Radiofármaco:

18 F-DCFPyL es una molécula de PSMA marcada con flúor-18 (18 F).

El procedimiento de preparación, administración del radiofármaco se realiza en base a las recomendaciones internacionales disponibles.

La dosis será de 325MBq y se administrará intravenosamente.

3. Equipo PET-CT

Las exploraciones se realizarán con un sistema PET/TC integrado modelo BIOGRAPH mCT20, de Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania, en el Hospital Puerta del Mar, y DISCOVERY MI 5R de GE en el Hospital Universitario Virgen del Rocío.

4. ADQUISICIÓN/PROCESO PET

4.1.a. Adquisición del estudio PET/CT BIOGRAPH mCT20

Las adquisiciones del PET se realizarán a los 120 minutos (± 10 min) después de la administración de la dosis de 18F-DCFPyL.

El rastreo corporal se realizará desde mitad de muslos a vértice craneal, con un tiempo por bed de 5 min.

Las adquisiciones de PET se combinarán con una TC de dosis baja (30mAs, 110 kV). La corrección de la atenuación de fotones se realizará mediante imágenes de TC.

4.1.b Reconstrucción/Procesado del estudio BIOGRAPH mCT20

Las imágenes se procesarán con el paquete de software SyngoVia de Siemens Medical Solutions, EE. UU. Para la reconstrucción de los datos se utilizará el algoritmo de reconstrucción iterativa OSEM ("Ordered Subset Expectation Maximization") (4 iteraciones; 16 subconjuntos, incluido un filtro gaussiano de 5 mm). Las imágenes reconstruidas tendrán un tamaño de matriz de imagen máximo de 256 x 256, tamaño de voxel 2,67 x 2,67 x 4 mm). Los datos de la TC los utilizaremos para la corrección de la atenuación, la fusión con estudio PET y para la localización anatómica de las lesiones.

4.2.a Adquisición del estudio PET/CT DISCOVERY MI 5R

Las adquisiciones se realizarán en un PET digital, DMI 5R de General Electric Healthcare (Milwaukee, USA), a los 120 minutos (± 10 min) después de la administración de la dosis de 18F-DCFPyL.

Antes de la adquisición PET, se realizará una tomografía computarizada de 64 cortes en modo helicoidal, de baja dosis sin contraste para corregir la atenuación de la imagen PET y para localización anatómica. La TC se adquirirá con un voltaje de tubo de 100 kV, se aplicará modulación de la corriente del tubo ajustándola a cada paciente con un

índice de ruido de 37. Además, se utilizará la reconstrucción iterativa ASIR (reconstrucción iterativa estadística adaptativa) con un nivel del 20% para reducir la dosis de radiación del paciente por TC. El grosor de corte será de 0,625 mm.

Después de la TC, se adquirirá el PET desde mitad de muslos a vértice craneal. Para cada posición de cama (25 cm con un 23% de superposición), se tomará un tiempo de 2 minutos.

Los datos de emisión se corregirán por respuesta geométrica y eficiencia del detector, tiempo muerto del sistema, eventos aleatorios, dispersión y atenuación.

4.2.b. Reconstrucción/Procesado del estudio PET/CT DISCOVERY MI 5R

Las imágenes PET corregidas por atenuación se reconstruirán con un algoritmo iterativo BSREM (block-sequential regularization expectation maximization), denominado Q.Clear (GE Healthcare, Milwaukee, EE. UU.), aplicando correcciones de tiempo de vuelo (TOF) y función de dispersión del punto (PSF), con un valor beta de 700, sin aplicar filtro de post-reconstrucción.

Las imágenes reconstruidas tendrán un tamaño de matriz de 256x256.

Para el procesado y análisis de las imágenes reconstruidas se utilizará Advantage Workstation Server (GE Healthcare, Milwaukee, EE. UU.).

Para cada una de las lesiones se medirán SUV máximo, SUV medio, SUV pico y volumen metabólico tumoral. Cada una de las áreas de interés se dibujarán con respecto a un umbral de 42% del vóxel con el SUV máximo.

5. Interpretación del estudio

Utilizaremos para la interpretación de las imágenes y la elaboración de los informes el método estandarizado PROMISE (Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation), que se realizará mediante la lectura dual independiente de dos médicos nucleares experimentados y la conclusión final se elaborará por consenso.

Los criterios PROMISE proponen una imagen molecular con una estructura similar al TNM (miTNM) para Estudios PET / CT con ligando PSMA. (miPSMA).

Este método dispone de una serie de diagramas de flujo sobre hallazgos morfológicos y de PET para guiar la interpretación estandarizada de imágenes.

Proporciona informes estandarizados de presencia, localización, y extensión del cáncer de próstata local y su diseminación pélvica; la presencia, localización, extensión y patrón de distribución de metástasis extrapélvicas; y el nivel de expresión de PSMA de las lesiones tumorales; obteniendo un diagnóstico de confianza de los hallazgos informados.

La puntuación miPSMA permite informes estandarizados de la expresión de PSMA detectada con PET. Las categorías de expresión se definen en relación con la absorción media del PSMA en el pool sanguíneo, hígado y glándula parótida. Se informan los resultados como 0, 1, 2 o 3 para ninguna expresión de PSMA, baja, intermedia o alta, respectivamente. Las puntuaciones 2 y 3 se consideran empíricamente típicas para lesiones de cáncer de próstata y favorables para la terapia con radioligandos dirigidos por PSMA.

El nivel de expresión se determina visualmente, ocasionalmente, pueden ser necesarios análisis cuantitativos para asignar correctamente una puntuación específica de miPSMA. Los criterios PROMISE recomiendan la comparación de los SUV medios de las respectivas lesiones y el órgano de referencia, desde nuestro punto de vista las mediciones de SUV en PET con ligando de PSMA requieren una mayor validación e investigación para aclarar si SUVmean, SUVmax o SUVpeak es el parámetro más adecuado.

Estos nuevos estándares de información ayudan a la reproducibilidad, a mejorar la comunicación y, en última instancia, a apoyar la aceptación de esta tecnología en beneficio de los pacientes con cáncer de próstata.

6. Variabilidad interobservador

Para evaluar la variabilidad interobservador, se calculará la concordancia proporcional, basándose en las dos interpretaciones de escaneo individuales. La concordancia proporcional se define como el grado en el que las dos lecturas PET / CT independientes se informaron como iguales. La concordancia positiva se define como el grado en que las dos lecturas independientes de PET / CT se informaron ambas de manera positiva, mientras que la concordancia negativa se definió como el grado en que las dos lecturas independientes de PET / CT se informaron ambas negativamente.

7. Evaluación de las imágenes

Aparte de la valoración cualitativa, la evaluación de las imágenes incluirá un análisis semicuantitativo. Se calcularán varios parámetros metabólicos mediante la delimitación de áreas de interés que incluyen las zonas de captación patológica. Estos parámetros incluyen el SUV (SUVmax, SUVmed, SUVpeak y parámetros volumétricos (MTV y TLG). El SUV cuantifica la cantidad de radiofármaco de una región, normalizada por la actividad inyectada y la composición corporal, el SUVmáx se define como SUV máximo determinado dentro del área de interés normalizada por el peso corporal y el SUVmed es el SUV medio del área de interés normalizada. El SUVpeak es definido como el valor máximo del SUVmedio en un volumen esférico de 1 cm³ en el interior del área de interés. Dentro de los parámetros volumétricos se utilizarán, el volumen metabólico tumoral o MTV, volumen tumoral dentro del área que capta más que un umbral previamente seleccionado, se usará un umbral del 40% del SUVmáx, y la lesión glicolítica total o TLG, que es resultado de la multiplicación del MTV por el SUV medio, integrando tamaño y actividad metabólica.

D. Análisis Estadístico

Se realizará la depuración de los datos y un análisis descriptivo, usando técnicas de exploración y de análisis de frecuencias. Realizaremos estadística descriptiva de las variables del estudio (edad, PSA, Gleason SUVmax, TLG, MTV, etc). Para ello usaremos frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables

cuantitativas según sigan o no una distribución normal (tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk ($n < 50$) se verán resumidas mediante $Md \pm SD$ (media, desviación estándar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

Para evaluar los grados de asociación entre variables cualitativas se utilizarán los test exactos de Fisher y McNemar.

La comparación entre los grupos se realizará usando los tests estadísticos correspondientes a las variables cualitativas (chi-cuadrado o test exacto de Fisher) en función de la muestra.

La PET / TC con [18 F] DCFPyL positiva se estratificará de acuerdo con el subgrupo de PSA en estudios positivos totales, recidiva local, ganglios locorreionales y metástasis. Los subgrupos del PSA (ng/ml) serán numerados de 1 a 5: (0,1-0,19); (0,2-0,49); (0,5-0,99); (1-1,99) y (≥ 2).

Las tasas de detección se trazarán frente al nivel de PSA (ng / ml). Se utilizarán las pruebas U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias en los niveles de PSA entre los grupos con y sin PSMA positivo. Se utilizará la prueba de la χ^2 para comparar proporciones.

Las diferencias en la distribución de las lesiones detectadas (p. Ej., Recidiva local, ganglios linfáticos regionales) entre los estratos de PSA se probarán utilizando la prueba exacta de Fisher con corrección de Holm-Bonferroni.

Se realizarán análisis de regresión logística binaria para identificar predictores de positividad de la exploración (Valor de PSA en el momento de la PET / TC, tiempo de duplicación de PSA, puntuación de Gleason, estadio del tumor, uso de terapia de privación de andrógenos (ADT) en el momento de la PET/TC).

El nivel de significación estadística se establecerá en $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realiza con el paquete IBM SPSS Statistic 24.

Limitaciones

Una limitación importante del presente estudio, y de los estudios sobre PSMA PET para detección de enfermedad en los pacientes con recurrencia bioquímica y persistencia bioquímica en general, es la posible falta de confirmación histopatológica de los resultados de la PET. Las lesiones detectadas por PET con PSMA suelen ser de menos de 1 cm, lo que dificulta y complica los procedimientos de biopsia para los pacientes.

Otra limitación la constituye el tiempo marcado en los requisitos de la Beca (12 meses), que condiciona el seguimiento clínico de los pacientes en un plazo temporal superior.

Información al paciente (Hoja de consentimiento informado)

Se elaborará documento de consentimiento informado específico.

- No ayunas
- Duración total del estudio
- Se le comunica que se contactará telefónicamente en un plazo de 72h para comprobar si ha tenido algún efecto adverso en las primeras 24h.
- Recomendaciones de radioprotección:

o Evitar el contacto cercano con niños y mujeres embarazadas, durante al menos 12horas después de la administración de cada radiofármaco.

o Beber agua y orinar con frecuencia en las primeras 24h

PLAN DE TRABAJO. CRONOGRAMA

JJH RA JLT MP YS FC BC IO CS JAO Tiempo
dedicado

Diseño/Elaboración del Proyecto X X X X X X X X X X 0-3
meses

Reunión Grupo de Trabajo X X X X X X X X X X 0-3 meses

Inclusión de pacientes X X X X 0-10
meses

Realización y evaluación estudio PET X X X X X X 0-11
meses

Recolección de datos X X X X 0-11
meses

Seguimiento de los pacientes X X X X 8-12
meses

Análisis de Resultados X X X X X X X X 10-11 meses
Comunicación y Publicación de Resultados X X X X X 11-12 meses

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre L, Jerna. I A.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidenceand mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;0:1-31.2.
2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630–42.
3. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Che-hade N, et al. Five year biochemical recurrence free survival forintermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy external beam radiation therapy or permanent seed implanta-tion. *Urology.* 2010;76:1251.
4. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostatecancer. *Nat Rev Urol.* 2017;14:417-439
5. de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:233–245
6. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004;91:528–539.
7. Perry E, Talwar A, Taubman K, Ng M, Wong LM, Booth R, Sutherland TR. [18F]DCFPyL PET/CT in detection and localization of recurrent prostate cancer following prostatectomy including low PSA < 0.5 ng/mL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jan 5. doi: 10.1007/s00259-020-05143-9. Epub ahead of print. PMID: 33399941
8. Rousseau E, Wilson D, Lacroix-Poisson F, Krauze A, Chi K, Gleave M, McKenzie M, Tyldesley S, Goldenberg SL, Bénard F. A Prospective Study on 18F-DCFPyL PSMA PET/CT Imaging in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2019 Nov;60(11):1587-1593
9. Treglia G, Annunziata S, Pizzuto DA, Giovanella L, Prior JO, Ceriani L. Detection Rate of 18F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2019 May 23;11(5):710
10. Ho CL,Wu KK, Chen S. Current status of PSMA PET imaging in prostate cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol.*2020;16(Suppl. 3):7–11. <https://doi.org/10.1111/ajco.13313>
11. Annunziata S, Pizzuto DA, Treglia G. Diagnostic Performance of PET Imaging Using Different Radiopharmaceuticals in Prostate Cancer According to Published Meta-Analyses. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 4;12(8):2153. doi: 10.3390/cancers12082153. PMID: 32759672; PMCID: PMC7463824
12. Gandaglia G, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Imaging in Clinical Guidelines: European Association of Urology, National Comprehensive Cancer Network, and Beyond. *Eur Urol Focus (2021)*, <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.014>
13. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent
14. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer
15. Cornford P, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol (2020)*, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>
16. Werner RA, Derkin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuçgi T, Giesel LF et al. F18- labeled, PSMA-targeted radiotracers: leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging. *Theranostics* 2020: vol 10(1): 1-16. doi: 10.7150
17. Meijer D, Jansen BHE, Wondergem M, Bodar YJL, Srbljin S, Vellekoop AE, et al. (2020) Clinical verification of 18F-DCFPyL PET-detected lesions in patients with biochemically recurrent prostate cancer. *PLoS ONE* 15(10): e0239414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239414>
18. Promise Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *J Nucl Med.* 2018
19. A. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, Hope T, Reiter R, Maurer T, Weber WA, Fendler WP. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med.* 2018 Mar;59(3):469-478

20. Rowe SP, Pienta KJ, Pompaer MG, Gorin MA. Proposal for a Structural Reporting System for Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted PET Imaging: PSMA-RADS, version 1.0 J Nucl Med 2018, Mar;59(3): 479-485

Resultados preliminares (si los hubiera): Los Servicios de Medicina Nuclear y Urología de los dos centros participantes en este Proyecto, Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, disponen de una amplia experiencia en el abordaje y manejo del paciente con cáncer de próstata y sus implicaciones en la imagen diagnóstica, especialmente con el uso clínico de la PET-F18-Colina, habiendo superado el total de 500 exploraciones. En concreto, en el Hospital Virgen del Rocío se comenzó en el uso rutinario de la PET-F18-Colina para los pacientes con cáncer prostático en el año 2013, y en el Puerta del Mar en el 2017. Fruto de esta experiencia ha sido la participación en el diseño y publicación de un algoritmo de uso correcto. "Juárez-Soto A; Garín-Ferreira JM; Rodríguez-Fernández A; Tirado-Hospital JL; González-Serrano MT; Moreno-Jiménez J; Medina-López R; Baena-González V. Diagnosis of metastases in castration-resistant prostate cancer patients: decision algorithm in imaging test. Actas urológicas españolas, 23(2), marzo, 55-61, 2019"

Aparte, y ya más recientemente, se han empezado a realizar algunos casos seleccionados de PET/CT 18F-PSMA, con muy buenas perspectivas de impacto clínico. Potencial impacto de los futuros hallazgos: El rendimiento diagnóstico de las técnicas de imagen convencional en el cáncer de próstata es bajo, sobre todo en pacientes asintomáticos y con niveles más bajos PSA. La gammagrafía ósea tiene menos del 5% de positividad en PSA 40 ng / mL y ningún caso positivo por debajo de 7 ng / mL. La Tomografía Computarizada (TC) también demuestra una baja positividad en la recidiva (11-14%) mientras que la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) presenta una sensibilidad y una especificidad combinadas para la recurrencia del lecho prostático del 82-84% y 85-87%, respectivamente. En este marco, la aparición de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) ha supuesto un avance significativo en el diagnóstico precoz de la recidiva de la enfermedad, aumentando su rendimiento con la aparición de nuevos radiofármacos como es el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA). Estos métodos combinan la información funcional con la información anatómica proporcionando una mayor precisión diagnóstica en la detección de lesiones en comparación con la TC, la RM y la gammagrafía ósea.

En la recidiva bioquímica, la variable de seguimiento clave para la medición de la supervivencia es el tiempo libre de metástasis, es importante que las pruebas de imágenes sean lo más sensibles y específicas posibles. Una detección y localización precisa del cáncer de próstata recurrente después de la prostatectomía es esencial para permitir un tratamiento curativo de la recidiva local, locorregional o de recurrencias oligometastásicas y mejorar los resultados de supervivencia. La PET/ TC con PSMA es la modalidad de imagen más sensible para detectar metástasis ya que se ha informado una tasa de detección general por PET / TC con 68Ga-PSMA del 90% aproximadamente. La tasa de detección aumenta con el aumento de la concentración de PSA, siendo > del 90% cuando el PSA es > 1 ng / mL, y puede llegar al 33% para valores de PSA de 0,2 ng / ml. El grupo de pacientes con enfermedad de bajo volumen y niveles bajos de PSA es de particular importancia, ya que la radioterapia de rescate es más eficaz cuando se administra a niveles de PSA < 0,5 ng / ml, con una disminución del 2,6% en la supervivencia libre de recidiva por cada 0,1 ng / ml de aumento de PSA, por lo que se recomienda que el tratamiento se realice al mínimo nivel posible de PSA. Es en este tipo de pacientes donde las pruebas de las que disponemos en la actualidad no pueden darnos más información y donde el uso de la PET/TC PSMA puede aportarnos datos para mejorar la supervivencia libre de recidiva y guiarnos hacia la diana exacta sobre la que aplicar el tratamiento.

Se ha demostrado la superioridad del PET – PSMA al compararlo con otros radiofármacos en la detección de lesiones de cáncer de próstata a niveles bajos de PSA (< 1 ng / ml). Se ha observado una sensibilidad del 50% para PSA mientras que la sensibilidad del PET- Colina presenta valores subóptimos, entre el 5 y 24%.

En las oligometástasis es fundamental evaluar tanto la carga tumoral como su localización. Se ha demostrado que la linfadenectomía de rescate puede lograr una supervivencia libre de recurrencia a los 8 años en el 38% de los pacientes y una supervivencia libre de mortalidad específica por cáncer a los 8 años en el 81%. La detección de metástasis ganglionares o a distancia permite identificar a los pacientes que tienen menos probabilidades de beneficiarse de la RT de rescate administrada en la fosa prostática y los ganglios pélvicos, evitando los efectos secundarios innecesarios relacionados con el tratamiento de un enfoque terapéutico potencialmente ineficaz. Existe un gran debate sobre qué hacer con los hombres identificados como oligometastásicos en la PET con PSMA que no serían detectados en las imágenes convencionales ya que pasarán de ser M0 a M1 lo que cambiaría por completo el enfoque de estos pacientes, esta controversia de debe a la falta de estudios y resultados en fases de investigación más avanzadas.

Además de su valor clínico en la estadificación de pacientes con recidiva bioquímica existen estudios donde ya se presenta el PSMA como una opción terapéutica. Un ejemplo es el uso en la cirugía abierta de rescate donde se ha utilizado el PSMA como radioguía para conseguir una resección mucho más selectiva y eficaz. Los resultados a corto plazo han demostrado una prolongación de la supervivencia libre de recidiva bioquímica y un mayor tiempo libre de tratamiento.

Otra opción terapéutica se basa en el aumento de identificación de depósitos metastásicos, esto condujo a intentos de tratar el cáncer mediante la sustitución del isótopo de imagen por un isótopo terapéutico que se acumula donde se demuestra el tumor. Por lo tanto, después de la identificación de la diana, generalmente con PSMA marcado con 68Ga de diagnóstico, los radiofármacos terapéuticos marcados con isótopos emisores de beta (Iutecio-177 o itrio-90) o alfa (actinio-225) podrían usarse para tratar el CaP metastásico. En los ensayos realizados se ha demostrado una disminución del 80,4% de los niveles séricos de PSA y una mediana de supervivencia libre de progresión de 13,7 meses. Al comparar estas terapias con tratamientos sistémicos se objetivó que el uso de PSMA marcado retrasó la progresión de la enfermedad en un 31% en comparación con el tratamiento sistémico (cabazitaxel) con una tasa de complicaciones grado 3 y 4 menor.

Existen en la literatura estudios cuyo objetivo es demostrar la validez de los resultados obtenidos mediante PET – PSMA al confirmar los resultados con otras pruebas estándar y resultados histológicos y que además se han ocupado de identificar las características clínicas y de imagen que aumentan la probabilidad de que una lesión de PSMA sea maligna.

Tras una revisión exhaustiva y actualizada de los datos publicados hasta el momento sobre la validez del uso del PET – PSMA como herramienta fiable para el diagnóstico de lesiones tras la recidiva bioquímica después del tratamiento con intención curativa del cáncer de próstata, podemos concluir que los estudios realizados hasta el momento apoyan el uso de esta técnica en pacientes con recurrencia bioquímica, ya que nos va a permitir tratar de forma precoz estadios más avanzados de la enfermedad que por el momento somos incapaces de diagnosticar con las pruebas de imagen convencionales. Esto se va a traducir en un aumento de supervivencia libre de progresión y de tiempo hasta nuevo tratamiento en una gran cantidad de pacientes. Además, desde el punto de vista terapéutico se abre un nuevo camino que va a llevar a tratamientos más

selectivos lo que va a aumentar el rendimiento de las terapias con un menor grado de complicaciones respecto a las terapias sistémicas actuales. Sin embargo, llama la atención que, pese a los buenos resultados que apoyan el uso de la PET/ TC PSMA en la recidiva bioquímica del CaP, su recomendación en las guías clínicas es débil o inexistente. Esto se debe a la falta de estudios de fase 3 que respalden su beneficio oncológico. Por ello es nuestra obligación realizar estudios que puedan afianzar esta técnica diagnóstica como primera línea en los pacientes seleccionados.

Carta del Jefe de Servicio (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6023c9596a864.docx>

Carta de motivación (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/6023c9596a994.docx>

Presupuesto: PRESUPUESTO

ADQUISICIÓN DE BIENES Y SERVICIOS

- F-18- DCPyL: 300 euros/paciente (n=60). TOTAL: 18.000 euros
- Asistencia/Asesoramiento metodología y estadística: 3.000 euros

VIAJES Y DIETAS

- Presentación de resultados en congresos: 2.000 euros
- Reuniones de grupo: 2.500 euros

COSTES INDIRECTOS:

- Fundación Investigación (FISEVI y Hospital Puerta Mar) 4.500 euros

TOTAL: 30.000 EUROS

¿Ha solicitado o disfruta de alguna otra beca o ayuda?: No

En caso afirmativo, ¿cuál es la cuantía de la misma?: 0

Fecha: 10 febrero, 2021

Time: 12:54

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

User Agent: Mozilla/5.0 (Windows NT 6.1; Win64; x64; rv:85.0) Gecko/20100101 Firefox/85.0

Remote IP: 217.12.22.167

Powered by: Elementor