

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 <marc.simo@quironsalud.es>
Fecha 2021-02-15 21:41

Nombre: MARC

Apellidos: SIMO PERDIGO

Correo-e: marc.simo@quironsalud.es

Número de socio: 597

DNI: 46656239A

Servicio y Centro de Trabajo: H. UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON. BARCELONA

CVN (modelo oficial FECYT en pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/602adc88a002d.pdf>

Equipo investigador: nombres y filiación: MARC SIMO. SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

IGNACIO NAVALES. SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

JACQUES PLANAS. SERVICIO DE UROLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

ANA CELMA. SERVICIO DE UROLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA

XAVIER MALDONADO. SERVICIO DE RADIOTERAPIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

RICHARD MAST. SERVICIO DE RADIOLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

SARAI ROCHE. SERVICIO DE RADIOLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

JOAN CARLES. SERVICIO DE ONCOLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

RAFAEL MORALES. SERVICIO DE ONCOLOGIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL DE HEBRON DE BARCELONA.

Título del Proyecto: Optimización del screening para Cáncer de Próstata mediante métodos de imagen (PET/TC con PSMA y Resonancia Magnética multiparamétrica) y análisis del PSA en pacientes portadores de mutaciones germinales en genes reparadores del daño de DNA.

Introducción: El cáncer de próstata (CaP) es el tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en el varón adulto en los países desarrollados, y representa la tercera causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal en esta población. En 2019, en España se produjeron 32.461 nuevos diagnósticos y 5.969 defunciones por CaP (1).

Entre los diferentes factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de CaP (edad, raza y factores familiares), los factores hereditarios han ido ganando interés e importancia en los últimos años debido a recientes avances en el campo de las tecnologías genómicas(2).

El impacto clínico de los factores hereditarios es bien conocido en el cáncer de mama y el cáncer de ovario, en los que se ha establecido claramente el beneficio del screening genético (3).

Las mutaciones germinales vinculadas al Cáncer de Próstata más estudiadas afectan a seis genes reparadores del daño del DNA (DDR), cuatro de ellos implicados en la recombinación homóloga (BRCA1, BRCA2, PALB2 y ATM) y dos genes de la reparación por apareamiento erróneo, vinculados al Síndrome de Lynch (SL) (4).

Estudios recientes han demostrado que en torno al 10-12% de los pacientes con CaP metastásico portan mutaciones hereditarias en genes asociados a síndromes de predisposición al cáncer (5). Es bien conocida la relación entre las mutaciones del gen BRCA2 y el aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata, con un riesgo relativo estimado de entre 2,5-8,6 veces a la edad de 65 años (6), asociándose al diagnóstico en edades más tempranas y a formas clínicamente más agresivas de la enfermedad.

En este sentido, presentar una mutación germinal del gen BRCA2 se ha reportado como un factor pronóstico independiente de mal pronóstico en CaP (7).

Respecto al manejo y seguimiento de estos pacientes, la mayoría de recomendaciones se basa en la determinación anual del valor antígeno prostático específico (PSA).

Algunos autores recomiendan realizar esta detección anual de PSA a los 40 años en portadores BRCA2 (8,9) o bien cinco años antes que apareciera en el familiar más joven con CaP metastásico (2). Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para CaP sugieren que los varones portadores de mutaciones en los genes BRCA2 y BRCA1 o que presenten una historia familiar de cáncer de mama y ovario hereditario deberían someterse a un despistaje para Cáncer de Próstata a los 45 años (10). En estos pacientes de alto riesgo, aconsejan biopsiar en aquellos casos en los que el PSA sea mayor de 3 ng/ml o que presenten alteraciones en el tacto rectal. Sin embargo, el screening basado únicamente en determinaciones de PSA en las poblaciones de alto riesgo de desarrollar CaP tiene limitaciones potenciales. Ejemplo de ello fueron los resultados obtenidos en el estudio PROFILE (11).

En este trabajo, 100 pacientes con historia familiar de CaP se sometieron a biopsia prostática independientemente de los valores de PSA. En esta cohorte, algo más de la mitad de pacientes (52%) diagnosticados de CaP presentaban valores de PSA inferiores a 3 ng/ml. De manera si sólo se hubiera indicado la biopsia prostática basada en los valores de PSA se hubieran retrasado el diagnóstico en un número importante de casos (11).

Ante estos resultados, es interesante explorar en este grupo de pacientes de riesgo, el papel que pueden tener las pruebas de imagen, así como biomarcadores en sangre y/o orina. Únicamente somos conocedores de un estudio que haya evaluado el impacto de la Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica (RMNmp) en la detección de

CaP en pacientes portadores de mutaciones germinales (12). En este estudio se incluyeron 188 pacientes portadores de mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2. Todos los pacientes se sometieron a una ronda inicial de screening con determinación de PSA y realización de RMNmp. A los pacientes con PSA elevado o lesión sospechosa en la RMNmp (PI-RADS ≥ 3 , PI-RADS v2) se les ofrecía realizar una biopsia prostática. 110 pacientes (57%) presentaron una elevación de PSA (75; 40%) una lesión sospechosa en la RMNmp (67; 36%) o ambas (32; 17%). Un 8,5% (n=16) de ellos fueron finalmente diagnosticados de CaP y más importante todavía, el 44% de los tumores fueron clasificados como de riesgo intermedio o alto. El screening basado en la RMNmp únicamente hubiera dejado de diagnosticar uno de los casos de CaP (6%), mientras que el screening basado en valores de PSA ajustados a la edad hubiera dejado de diagnosticar cinco casos (31%). Sus autores concluyeron que el screening con RMNmp es el que muestra un mayor beneficio neto para diagnóstico de CaP (independientemente de los valores de PSA) en pacientes con mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2 (12). La PET con PSMA se ha erigido en los últimos años como una prueba de imagen con una elevada eficacia diagnóstica tanto en la estadificación inicial como en la recurrencia basada en la elevación progresiva del PSA en pacientes con diagnóstico definitivo de Cáncer de Próstata. Algunos artículos han mostrado como el PET con 68Ga-PSMA es capaz de detectar tumores de hasta 2.4mm (13-14). Un estudio previo en pacientes que evidenciaban una elevación progresiva y mantenida del PSA, con tacto rectal y biopsia prostática negativa, hallaron como la PET con 68Ga-PSMA identificaba Cáncer de Próstata (Gleason ≥ 7) con una sensibilidad del 100% y una especificidad de entre el 76-88% (15). Sin embargo, no conocemos ningún estudio en la actualidad que haya valorado la utilización de PET-TC PSMA en el despistaje para CaP específicamente en pacientes portadores de mutaciones en genes DDR.

BIBLIOGRAFIA

1. Borque-fernando A, Espílez R, Miramar D, Corbatón D, Rodríguez A. Genetic counseling in prostate cancer: How to implement it in daily clinical practice? *Actas Urol Esp.* Jan-Feb 2021;45(1):8-20.
2. Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and somatic mutations in prostate cancer for the clinician. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2019;17(5):515-21.
3. Yadav S, Jinna S, Pereira-Rodrigues O, Reeves A, Campian S, Sufka A, et al. Impact of preoperative BRCA1/2 testing on surgical decision making in patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast Journal.* 2018 Jul 1;24(4):541-8.
4. Pritchard CC. Molecular insights into the germline for prostate cancer initiation, progression, and aggressiveness. *The Canadian journal of urology.* 2019 Oct 1;26(5):24-6.
5. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Abida W, Andriole GL, Bangma CH, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2017. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Feb 1;36(4):414-24.
6. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Castro E, Mahmud N, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients. *British Journal of Cancer.* 2011 Oct 11;105(8):1230-4.
7. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2013 May 10;31(14):1748-57.
8. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, van den Broeck T, Cumberbatch MG, de Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology.* Elsevier B.V.; 2020.
9. Carroll PH, Mohler JL. NCCN guidelines updates: Prostate cancer and prostate cancer early detection. In: *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* Harborside Press; 2018.p. 620-3.
10. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico A v., Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, version 2.2019. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2019;17(5):479-505.
11. Castro E, Mikropoulos C, Bancroft EK, Dadaev T, Goh C, Taylor N, et al. The PROFILE Feasibility Study: Targeted Screening of Men With a Family History of Prostate Cancer. *The Oncologist.* 2016 Jun;21(6):716-22.
12. Segal N, Ber Y, Benjaminov O, Tamir S, Yakimov M, Kedar I, et al. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers—results from the first round of screening. *Annals of Oncology.* 2020;31(11):1545-52.
13. Lapidus RG, Tiffany CW, Isaacs JT, Slusher BS. Prostatespecific membrane antigen (PSMA) enzyme activity is elevated in prostate cancer cells. *Prostate.* (2000) 45:350-4
14. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, Sterzing F, Rius M, Kopka K, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68 Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J NuclearMed Mol Imaging.* (2015) 42:1794-800
15. Lopci E, Saita A, Lazzeri M, Lughezzani G, Colombo P, Buffi NM, et al. 68Ga-PSMA positron emission tomography/computerized tomography for primary diagnosis of prostate cancer in men with contraindications to or negative multiparametric magnetic resonance imaging: a prospective observational study. *J Urol.* (2018). 200:95-103
16. Kumar N, Yadav S, Kumar S, Saurav K, Prasad V, Vasudeva P. Comparison of percentage free PSA, MRI and GaPSMA PET scan for diagnosing cancer

prostate in men with PSA between 4 and 20 ng/ml. Indian J Urol. (2019)

35:202-7

17. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B,

Rauscher I, et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI

improves the localization of primary prostate cancer. Eur Urol. (2016)

70:829-36.

Objetivos: Los objetivos del estudio son:

1. Reclutar varones sanos portadores de mutaciones germinales en genes DDR provenientes de la Consulta de Consejo Genético de nuestro hospital.
 2. Determinar el valor del PET-TC con PSMA y Resonancia Magnética Multiparamétrica en la detección de Cáncer Próstata en una población de pacientes sanos portadores de mutaciones germinales en genes DDR sometidos a screening para CaP.
 3. Valorar la utilidad de las imágenes de fusión PET/TC con la Resonancia Magnética como guía de biopsia para localizar un posible Cáncer de Próstata.
 4. Diseñar un flujo o algoritmo diagnóstico mediante técnicas de "machine learning" para definir en cada grupo de edad cual es la mejor aproximación diagnóstica en este grupo seleccionado de pacientes.
- Metodología: El primer paso del estudio será reclutar varones sanos portadores de mutaciones germinales en genes DDR provenientes de la Consulta de Consejo Genético de nuestro hospital. Se incluirán individuos de 4 grupos diferentes:
- a. Familiares de primer grado (hijos, hermanos) de un varón diagnosticado de CaP a los 55 años o antes.
 - b. Familiares de primer grado de un varón fallecido por CaP a los 60 años o antes.
 - c. Familiares de segundo grado con dos o más varones diagnosticados de CaP, y al menos uno de ellos a los 55 años o antes.
 - d. Familiares de primer grado con un diagnóstico de Cáncer de mama / ovario hereditario o Síndrome de Lynch.

A todos los pacientes se les realizará un análisis para determinar el valor sérico de PSA. Se consideraran como patológico los valores de PSA ≥ 1 ng/ml en pacientes con edades comprendidas entre 40-49 años, valores de PSA ≥ 2 ng/ml en edades entre 50-59 años y valores de PSA ≥ 2.5 ng/ml en pacientes con edades entre 60 y 70 años.

Asimismo todos los pacientes se someterán a una Resonancia Magnética multiparamétrica. Los hallazgos descritos se informaran en base a los criterios PIRADS establecidos. Estudios previos han demostrado que comparado con los valores de PSA, la RMmp es la técnica con un mayor beneficio neto para diagnóstico de Cáncer de Próstata en pacientes con mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2 (12).

Finalmente, a los pacientes se les realizará un estudio PET-TC con PSMA. El protocolo establecido de nuestro hospital incluye una adquisición dinámica de la pelvis durante la inyección del radiofármaco y una adquisición tardía de cuerpo completo. Si fuese necesario, por interferencia de la actividad urinaria o dudas diagnósticas se realizaría una nueva detección de la pelvis. Todas las lesiones con una captación anómala del radiofármaco a nivel prostático se describirán en base a los sextantes establecidos. En aquellos casos que el estudio PET haya dado un resultado positivo se realizará estudio de fusión con la RMmp utilizando software MIM Encore™. Estudios previos han demostrado utilidad de la positividad del PET/TC para dirigir de forma específica la biopsia prostática (16).

Aquellos pacientes que muestren cifras patológicas del PSA según rango de edad, un estudio de RMmp patológico (PIRADS ≥ 3) o un lesión patológica mediante PET/TC con PSMA se les realizará una biopsia prostática sistemática "12 cilindros".

Los resultados de todas estas exploraciones, con estimación de los cifras de sensibilidad, especificidad, VPN, VPP y exactitud diagnóstica se analizaran a los 24 meses tras la inclusión del primer paciente.

Resultados preliminares (si los hubiera): Numerosos artículos han demostrado la eficacia diagnóstica de la PET/TC con PSMA en la detección del Cáncer de Próstata, fundamentalmente en la estadificación inicial de la enfermedad y en la detección de la recurrencia tumoral basada en la elevación mantenida y progresiva del PSA tras un tratamiento radical (prostatectomía o radioterapia). Además, la PET/TC con PSMA ha mostrado su beneficio como método para dirigir la biopsia así como para seleccionar de forma óptima aquellos pacientes con enfermedad oligometastásica.

Destacamos dos artículos respecto a la utilidad de la PET/TC con PSMA en la caracterización y localización del Cáncer de Próstata.

El primero de ellos, publicado por Kumar y colaboradores, analizaron la capacidad de la PET/TC y de la RM multiparamétrica para detectar un potencial Cáncer de Próstata en pacientes asintomáticos que mostraban una elevación mantenida del PSA de entre 4 a 20ng/ml. En este trabajo, de un total de 15 pacientes analizados, las diferentes técnicas de imagen mostraron lesiones sospechosas de malignidad en 11 de ellos, confirmándose mediante análisis histológico en 9. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia diagnóstica de la RMmp fueron 62.5%, 71.4%, 71.4%, 62.5%, y 66.6% respectivamente y para el PET/TC con Ga-PSMA de 88.8%, 66.6%, 80%, 80% y 80% respectivamente. Importante destacar que la sensibilidad para detectar un cáncer clínicamente significativo fue del 100% para el PET con Ga-PSMA respecto a un 33% para la RMmp. Sus autores destacan la utilidad de la positividad del PET/TC para dirigir de forma específica la biopsia prostática (16).

El segundo trabajo que destacaríamos fue publicado por Eiber y colaboradores en el que analizaron la importancia de combinar la información obtenida en un estudio de PET/TC con PSMA y un estudio de RMNmp en pacientes recién diagnosticados de un Cáncer de Próstata. En los 53 pacientes estudiados, la RMNmp detectó enfermedad maligna en el 66% (35 de 53) de los casos respecto a un 92% (49 de 53) para la PET/TC con Ga-PSMA y a un 98% de la fusión de ambas técnicas (52 de 53). Además sus autores, destacaron que la PET/TC con Ga-PSMA era la técnica que ofrecía una mayor ratio de captación entre el tejido maligno respecto al no maligno (17). Consecuentemente, disminuía el porcentaje de resultados inciertos o dudosos.

En la actualidad no conocemos ningún estudio que haya valorado la utilización de PET/TC con PSMA en el despistaje para Cáncer de Próstata específicamente en pacientes portadores de mutaciones en genes DDR.

Potencial impacto de los futuros hallazgos: A nivel clínico, el impacto de este proyecto se base en tres aspectos:

1. Poder tener identificados todos los pacientes con mutaciones germinales asociados a Cáncer de Próstata, fundamentalmente los implicados en la recombinación homóloga (BRCA1// BRCA2). El poder disponer de este registro nos ayudará a controlar de forma secundaria a los familiares de primer y segundo grado.
2. Determinar la utilidad de los diferentes métodos de imagen, PET/TC con PSMA y Resonancia Magnética multiparamétrica, como métodos de despistaje para identificar de forma precoz una posible Cáncer de Próstata en este grupo de población. Interesa fundamentalmente detectar aquellos pacientes con lesiones sospechosas de un Cáncer con riesgo intermedio o alto (Gleason ≥ 7). Un aspecto importante de este trabajo es poder investigar el impacto de la fusión de los hallazgos visualizados en un estudio de PET/TC con PSMA con la Resonancia Magnética. Actualmente hay disponibles en el mercado diferentes tipos de software que realizan la fusión de las imágenes PET con otros métodos de imagen, ya sea RMNmp o incluso con ecografía. El poder disponer de estas imágenes fusionadas ayudará a realizar una biopsia más selectiva y precisa de la lesión sospechosa lo que incrementará la eficacia o exactitud diagnóstica de la PET. Además, este corregistro de imágenes puede utilizarse para dirigir y focalizar posibles estrategias de tratamiento radical con radioterapia u otras alternativas terapéuticas.
3. Definir la estrategia diagnóstica de este grupo de pacientes con mutaciones germinales asociados al Cáncer de Próstata. El objetivo de este trabajo es poder definir para cada grupo de edad y valor de PSA, que flujo diagnóstico es el más adecuado para cada uno de ellos. Para ello tendremos en cuenta aspectos asistenciales, como de exactitud diagnóstica de los métodos de imagen como de coste-efectividad.

Carta del Jefe de Servicio (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/602adc88a0431.doc>

Carta de motivación (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/602adc88a0582.docx>

Presupuesto: JUSTIFICACIÓN DETALLADA DE LA AYUDA SOLICITADA

El proyecto requiere de un estudiante de doctorado que será el responsable la base de datos de los pacientes así como de la organización y gestión de las pruebas diagnósticas y resultados anatomo-patológicos de la biopsia dirigida.

Además el proyecto requiere de la utilización del software volumétrico MIM EncoreTM, con un coste de alquiler de 4000 euros en 2 años con la empresa MIM Software Inc. (Cleveland, OH, USA). Este software es necesario para poder realizar las imágenes de fusión de la PET/TC con la Resonancia Magnética, previo a la realización de la biopsia selectiva de la próstata. Estas imágenes de fusión deben ser revisadas y procesadas por un médico experto especialista en medicina nuclear para posteriormente ser archivadas y transferidas en formato DICOM.

El análisis estadístico y procesado de los datos, así como la elaboración de comunicaciones científicas, se realizará a través de los equipos de apoyo a la investigación de nuestro hospital.

PRESUPUESTO SOLICITADO

Salario de un estudiante de doctorado durante los 2 años del proyecto dedicando el 25% de su tiempo: 7.800 € /año durante 2 años = 15.600 €

Software MIM EncoreTM, alquiler 2 años : 4.000 euros

Revisión y análisis de las imágenes: 3.500 euros

Análisis estadístico y procesado datos: 900 euros

Comunicaciones a congresos y gastos de publicación con figuras a color: 1.500 euros

Costes indirectos (15%): 4500 euros

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

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

Fecha: 15 febrero, 2021

Time: 21:41

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

User Agent: Mozilla/5.0 (Macintosh; Intel Mac OS X 10_10_5) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko) Chrome/87.0.4280.141 Safari/537.36

Remote IP: 85.53.95.81

Powered by: Elementor

