

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 <vvallejos.germanstrias@gencat.cat>
Fecha 2021-02-11 17:38

Nombre: Virginia
Apellidos: Vallejos Arroyo
Correo-e: vvallejos.germanstrias@gencat.cat
Número de socio: 481
DNI: 38091917F
Servicio y Centro de Trabajo: Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
CVN (modelo oficial FECYT en pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/60255d8f620dc.pdf>
Equipo investigador: nombres y filiación: Investigador principal
Virginia Vallejos. Médico Adjunto. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Investigadores colaboradores
Òscar Buisan. Jefe de Sección de Urología Oncológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Laia Gifre. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Ramón Bultó. Servicio de Urología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Xavier Elias. Servicio de Urología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Joan Areal. Jefe del Servicio de Urología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Jordi Deportós. Médico Adjunto. Unidad de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Glòria Moragas. Jefe de Sección Unidad de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.
Salvador Villà. Jefe de Servicio Oncología Radioterápica. Institut Català d'Oncologia (ICO-Badalona).
Albert Font. Jefe de la Unidad de Urología del Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO- Badalona).
Título del Proyecto: ANALIZAR LA CORRELACIÓN ENTRE LA IMAGEN METABÓLICA MEDIANTE PET/TC 18F-PSMA Y LOS VALORES SÉRICOS DE TELOPÉPTIDO C-TERMINAL DEL COLÁGENO TIPO I (CTx) COMO PREDICTORES DE MICROMETÁSTASIS ÓSEAS EN PACIENTES CON CARCINOMA DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN.
Introducción: Resumen

El esqueleto representa uno de los sitios preferentes de metástasis en el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Hasta la fecha el principal marcador para predecir el desarrollo de metástasis óseas es el antígeno prostático específico (PSA). Sin embargo, en pacientes con progresión ósea, los valores de PSA se elevan de forma tardía lo que conlleva un retraso diagnóstico y terapéutico. En paralelo, los marcadores de remodelado óseo aumentan con el desarrollo de metástasis óseas, y su incremento se ha asociado con una mayor tasa de eventos óseos y peor supervivencia. Datos recientes sugieren que éstos también podrían ser de utilidad para predecir la aparición de metástasis óseas en pacientes con CPRC. Además, aunque la gammagrafía ósea continúa siendo la técnica de elección para identificar la aparición y distribución anatómica de las metástasis esqueléticas, la imagen metabólica de tomografía por emisión de positrones (PET) con ligandos del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) ofrece mayor sensibilidad diagnóstica en fases incipientes. Por todo ello, formulamos la hipótesis de que los marcadores de remodelado óseo, en especial el telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTx), podrían predecir la aparición de metástasis óseas en pacientes con resistencia a la castración. Así, el objetivo de este trabajo es valorar la capacidad de detección precoz de metástasis óseas mediante la determinación seriada de CTx en este grupo de pacientes y analizar su correlación con la imagen metabólica mediante [18F]DCFPyL (18F-PSMA) para poder determinar su capacidad como predictores de enfermedad diseminada a nivel óseo. Es decir, demostrar que dichos marcadores pueden ser herramientas útiles para la evaluación del pronóstico de los pacientes con CPRC y metástasis óseas.

Objetivos:

1-Se valora la capacidad de detección precoz de metástasis óseas mediante la determinación seriada de CTx en pacientes con CPRC y su correlación con la imagen

metabólica de PET/TC mediante 18F-PSMA para poder determinar su capacidad como predictores de enfermedad diseminada a nivel óseo.

2- Determinar la asociación entre el aumento de los valores séricos del CTx, tiempo de duplicación de PSA, la carga tumoral y la capacidad de detección de micrometástasis óseas mediante PET/TC 18F-PSMA.

Metodología:

Diseño: Estudio prospectivo longitudinal observacional. Sujetos a estudio: Se incluirán 20 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración de nuestra institución. Ámbito: Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Intervenciones: A todos los participantes se les realizará una determinación analítica que incluya metabolismo fosfo-cálcico, cuantificación de CTx y un examen físico con evaluación de síntomas óseos y técnicas de imagen convencional establecidas durante el seguimiento. En aquellos pacientes con elevación del CTx, se realizará PET/TC con 18F-PSMA. Todos los participantes serán evaluados longitudinalmente durante el periodo de 1 año.

Palabras clave: cáncer de próstata resistente a la castración; metástasis óseas; PET/TC 18F-PSMA; telopéptido C-terminal (CTx).

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos

Aproximadamente el 40% de los pacientes con cáncer de próstata (CaP) que han recibido tratamiento local con intención curativa presentarán una recidiva bioquímica (aumento de PSA) sin evidencia de metástasis en ese momento. Estos pacientes serán sometidos a deprivación androgénica y, si a pesar de ello, en un momento determinado aparece un ascenso de PSA, pero sin demostrar metástasis en las pruebas de imagen convencional (TC y gammagrafía ósea), se considerarán resistentes a la castración sin metástasis (CPRC M0).

A pesar de que en este grupo de pacientes no es posible demostrar la presencia de metástasis por técnicas de imagen convencional (TC y gammagrafía ósea) las acabarán desarrollando en un tiempo variable empeorando así de manera clara su supervivencia. La actitud a seguir en estos pacientes vendrá determinada por el tiempo de duplicación de PSA (PSADT). Si este es inferior a 9 meses serán candidatos a tratamiento sistémico con tratamientos hormonales de nueva generación (Apalutamida, Enzalutamida, Darolutamida que han demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión radiológica y supervivencia global), mientras que si el PSADT es superior a 6 meses no se beneficiarán de dicho tratamiento y serán tributarios de controles radiológicos con TC y gammagrafía ósea, según criterios RADAR [1].

Sin embargo no tenemos marcadores que nos permitan saber, más allá del PSADT, cuál será el comportamiento de la enfermedad (cuando aparecerán las metástasis). En dicho contexto, nuestra hipótesis se basa en que los valores de CTx nos permitirían monitorizar estos pacientes y determinar cuándo debemos realizar pruebas de imagen metabólica de última generación como la PET/TC con 18F-PSMA para poder determinar enfermedad con mínima carga metastásica de cara a iniciar tratamientos específicos, ya que es en esta fase en la cual aportarían más beneficio en supervivencia.

En esta línea, pocos estudios han demostrado una mejora en la supervivencia de la terapia radical local en pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen o baja carga tumoral. Por tanto, la exclusión de metástasis en los casos de CaP de mayor riesgo es primordial, ya que la terapia radical local no puede lograr la curación en presencia de metástasis a distancia y, en cambio, puede exponer a los pacientes a efectos adversos relacionados con el tratamiento sin ningún claro beneficio terapéutico.

- Modalidades de diagnóstico por imagen metabólica

Se piensa que una vez se ha producido la siembra de células de CaP a nivel óseo y comienza la formación de la metástasis, el crecimiento y la proliferación continuos de las células cancerosas es dependiente de una interacción compleja entre las células y el microambiente óseo, lo que lleva a un "ciclo vicioso" de reclutamiento de osteoblastos y

respuesta osteoclástica dentro del área local de invasión metastásica [2] que eventualmente conduce a la lesión osteoesclerótica asociada con la metástasis de cáncer de próstata.

Durante mucho tiempo la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -difosfonatos (MDP) ha sido considerada como una modalidad de imagen idónea para la detección de metástasis óseas debido a su sensibilidad para identificar regiones de alto recambio óseo, que se ha visto mejorada con las técnicas de adquisición híbridas (SPECT/TC) y según una revisión extensa ha demostrado tener una sensibilidad de 87-92%, especificidad 91%, VPP de 82% y VPN de 94% [3]. Estos agentes se caracterizan por una mayor fijación en áreas de remodelación ósea activa, específicamente donde existe formación de hueso nuevo que indica un aumento de la actividad de los osteoblastos.

Al analizar los trabajos publicados, los marcadores de formación y resorción ósea aumentan en pacientes con metástasis óseas, y los niveles se correlacionan con la extensión de la afectación ósea, pero hasta ahora en ningún estudio los marcadores bioquímicos han podido usarse como sustitutos de la gammagrafía ósea [4]. A nivel práctico podemos concluir que la medida seriada de los marcadores de recambio óseo puede ser útil para monitorizar la actividad del hueso en el cáncer de próstata, y detectar la progresión metastásica ósea. Noguchi et al. [5], en un trabajo realizado sobre 84 pacientes con CaP y metástasis, realizaron mediciones de CTx, antes y después del tratamiento de supresión androgénica, mostrándose eficaces para valorar la progresión de las metástasis óseas, pero de momento no parece que puedan sustituir a la gammagrafía ósea .

La PET/TC con PSMA ha surgido como una herramienta de diagnóstico prometedora para la estadificación del CaP [6], y se ha publicado recientemente la superioridad de la PET/TC con ^{68}Ga -PSMA sobre las imágenes convencionales en la estadificación primaria de CaP de alto riesgo [7]. La experiencia acumulada con ^{68}Ga -PSMA PET/CT demuestra que esta técnica es superior y potencialmente puede reemplazar a la gammagrafía ósea en la evaluación de metástasis esqueléticas debido a su capacidad para detectar tanto metástasis líticas como de médula ósea. Sin embargo, quedan varias preguntas sin respuesta, incluida la superioridad de la PET/CT PSMA sobre otras modalidades de imagen novedosas, particularmente la resonancia magnética de cuerpo entero (WBMRI). Concretamente, queda por dilucidar si la WBMRI con imágenes ponderadas por difusión (DWI) es un método eficaz para la estadificación general en CaP, y si demuestra una mejor detección de las metástasis óseas en comparación con las imágenes tradicionales [8-10].

En otro orden de cosas, todavía no se ha determinado el trazador óptimo para la obtención de imágenes por PET con PSMA. Así, los nuevos ligandos dirigidos a PSMA (DCFPyL y PSMA-1007) marcados con ^{18}F demuestran ser mejores que el ^{68}Ga -PSMA y muy prometedores [11, 12]. Entre sus ventajas, la vida media de ^{18}F -PSMA es más larga que la de ^{68}Ga -PSMA de modo que es factible su producción centralizada y el transporte a larga distancia, lo que proporciona ventajas logísticas para muchos centros [13].

Como sugieren los estudios, la PET/TC con ^{18}F -PSMA aumenta la detección de enfermedad metastásica, principalmente de bajo volumen. Aún no se ha podido establecer el beneficio final de la detección temprana de metástasis sobre el pronóstico, el manejo del paciente y la supervivencia. A pesar de esta incertidumbre, el descubrimiento de la enfermedad oligometastásica utilizando modalidades de imagen con mayor sensibilidad permite el tratamiento específico de estas metástasis, lo que puede posponer la necesidad de una terapia sistémica debilitante y retrasar o incluso detener la progresión metastásica [14-16], influyendo en la toma de decisiones clínicas en hasta un 18% de los casos.

En definitiva, existe evidencia alentadora de una mejor detección de metástasis óseas y extraóseas con PET/TC ^{18}F -PSMA en comparación con las imágenes convencionales [17,18]. La evidencia acumulada sugiere que la PET/TC con ^{18}F -PSMA tiene un impacto significativo en la toma de decisiones sobre el tratamiento [7,17,18], pero aún se necesitan pruebas adicionales que apoyen el beneficio oncológico de detectar precozmente la enfermedad metastásica ósea de baja carga tumoral.

- Marcadores de remodelado óseo

En paralelo, los marcadores de remodelado óseo aportan una información dinámica y global del esqueleto [19]. Su determinación es sencilla y no-invasiva, puede repetirse y además los cambios se producen en corto tiempo, antes de evidenciar cambios en la densitometría ósea en el caso de la osteoporosis [19]. Además, la reciente introducción de técnicas automatizadas para la determinación del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTx) y del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) ha permitido estandarizar su uso [19]. Éstos se han relacionado con el desarrollo de osteoporosis y fracturas, así como también con el desarrollo de metástasis óseas de neoplasias sólidas [19].

Varios estudios analizan la relación entre los valores de remodelado óseo y la aparición de eventos óseos en pacientes con carcinoma de próstata [20-25]. Los valores de los marcadores de remodelado óseo se han asociado con mejor o peor supervivencia [20, 21, 23] y mortalidad [25] de pacientes con CPRC. Así, la presencia de fosfatasa alcalina total inferior a 143 U/L, una fosfatasa alcalina ósea (FAO) inferior a 146 U/L y un telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTx) inferior a 50 nmol/mmol se ha asociado con mayor supervivencia global [23]. En la misma línea, pero con una lectura inversa, Lara et al [20,21] ha descrito que los pacientes con CPRC con metástasis óseas y marcadores de remodelado óseo elevados presentan peor supervivencia global con una hazard ratio (HR) de 1.23 (1.14-1.32, $p < 0.001$) para la FAO, HR 1.40 (1.27-1.54, $p < 0.001$) para el NTx y HR 1.52 (1.28-1.81, $p < 0.001$) para las piridinolininas en orina. Además, el incremento de los marcadores de remodelado óseo a las 9 semanas

también se asocia con peor supervivencia [20]. En la misma línea, el grupo de De la Piedra et al [25] ha descrito la utilidad de la FAO, el PINP y el CTx como factores de riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico.

Más recientemente, en un subanálisis del estudio ABITUDE que valora pacientes con alta carga metastásica tratados con acetato de abiraterona [22], se ha descrito que los pacientes con metástasis óseas presentaban mayores valores de FAO (22.5 vs. 15.9 microg/L) y CTx (0.58 vs. 0.52 ng/L) que los pacientes sin metástasis óseas. A los 6 meses del tratamiento con acetato de abiraterona, los valores de CTx disminuían significativamente en los pacientes con metástasis óseas, mientras que en los sujetos sin afectación ósea conocida se mantenían estables. Estos datos, apoyan la potencial utilidad del CTx como marcador de metástasis óseas en estos pacientes. Bajo esta premisa, nuestro grupo ha observado que los valores de CTx superiores a 0.6 ng/mL tienen alta capacidad discriminativa para la detección de metástasis óseas en cáncer de próstata [26] con una área bajo la curva (AUC) de 0.76 y una odds ratio (OR) de 10.5 (IC 95% 1-108.8, p=0.049).

Bibliografía

1. Crawford ED, Andriole G, Freedland SJ, et al. Evolving understanding and categorization of prostate cancer: preventing progression to metastatic castration-resistant prostate cancer: RADAR IV. *Can J Urol*. 2020;27(5):10352-10362.
2. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010; 116:1406-18.
3. M. Beheshti, W. Langsteger, I. Fogelman. Prostate Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med* 2009; 39: 396-407.
4. Garnerio P. Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat Rev*. 2001; 82: 87-92.
5. Noguchi M, Yahara J, Noda S. Serum levels of bone turnover markers parallel the results of bone scintigraphy in monitoring bone activity of prostate cancer. *Urology* 2003; 61: 993-8.
6. Harmon SA, Mena E, Shih JH, et al. A comparison of prostate cancer bone metastases on 18 F-Sodium Fluoride and Prostate Specific Membrane Antigen (18 F-PSMA) PET/CT: Discordant uptake in the same lesion. *Oncotarget*. 2018 28;9(102):37676-37688.
7. Anttinen M, Ettala O, Malaspina S, et al. A Prospective Comparison of 18F-prostate-specific Membrane Antigen-1007 Positron Emission Tomography Computed Tomography, Whole-body 1.5 T Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-weighted Imaging, and Single-photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography with Traditional Imaging in Primary Distant Metastasis Staging of Prostate Cancer (PROSTAGE). *Eur Urol Oncol*. 2020:S2588-9311(20)30090-0.
8. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, et al. Prospective evaluation of planar BS, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5 T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol* 2016;55:59-67. 708.
9. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2014;273:125-35.
10. Komori T, Narabayashi I, Matsumura K, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2- deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography versus whole-body diffusion-weighted MRI for detection of malignant lesions: Initial experience. *Ann Nucl Med* 2007;21:209-1
11. Giesel FL, Will L, Lawal I, et al. Intraindividual comparison of 18F- PSMA-1007 and 18F-DCFPyL PET/CT in the prospective evaluation of patients with newly diagnosed prostate carcinoma: a pilot study. *J Nucl Med* 2018;59:1076-80.
12. Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, et al. Preclinical evaluation of 18F-PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 2017;58:425-31.
13. Kesch C, Kratochwil C, Mier W, Kopka K, Giesel FL. 68Ga or 18F for prostate cancer imaging? *J Nucl Med* 2017;58:687-8.
14. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, et al. Use of modern Imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol* 2018;19:e534-45.
15. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol* 2018;19:e696-708.
16. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:650-9.
17. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multi-centre study. *Lancet* 2020;395:1208-16.
18. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/ CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018;59:82-8.
19. Ferreira A, Alho I, Casimiro S, Costa L. Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implications. *Bonekey Rep* 2015;4:668.
20. Lara PN Jr, Ely B, Quinn D, et al. Serum biomarkers of bone metabolism in castration-resistant prostate cancer patients with skeletal metastases: results from SWOG 0421. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(4):dju013.
21. Lara PN Jr, Plets M, Tangen C, et al. Bone turnover biomarkers identify unique prognostic risk groups in men with castration resistant cancer and skeletal metastases: Results from SWOG S0421. *Cancer Treat Res Commun*. 2018;16:18-23.
22. Santini D, Cinieri S, Gasparro D, et al. Effects of abiraterone acetate plus prednisone on bone turnover markers in chemotherapy-naive mCRPC patients after ADT failure: A prospective analysis of the italian real-world study ABITUDE. *J Bone Oncol*. 2020;26:100341.
23. Fizazi K, Massard C, Smith M, et al. Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):42-50. d
24. Wang A, Karunasinghe N, Plank L, et al. Effect of Androgen Deprivation Therapy on Bone Mineral Density in a Prostate Cancer Cohort in New Zealand: A Pilot Study. *Clin*

Med Insights Oncol. 2017;11:1179554917733449.

25. De la Piedra C, Alcaraz A, Bellmunt J, et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid: TUGAMO study. Br J Cancer. 2013;108(12):2565-72.

26. Bultó R, Elias FJ, Buisan O, Gifre L, Freixa R, Salvador D, Bernardello M, Cervera J, Areal JJ. Bone resorption markers' analysis as high volume disease predictors in metastatic prostate cancer Patients. Enviado al 36th Annual EAU Congress 2021 (pendiente de aceptación).

Objetivos: FINALIDAD DEL PROYECTO

El diagnóstico precoz de metástasis óseas en el paciente con carcinoma de próstata resistente a la castración (CPRC) es fundamental para la evaluación pronóstica y su estrategia terapéutica. El esqueleto representa uno de los sitios preferentes de metástasis en pacientes CPRC. Hasta la fecha, el principal marcador para predecir el desarrollo de metástasis óseas es el PSA. Sin embargo, los valores de PSA se elevan de forma tardía lo que conlleva un retraso diagnóstico y terapéutico. En dicho contexto, los marcadores de remodelado óseo permitirían valorar cambios precoces dinámicos en el esqueleto y en paralelo la PET/TC con 18F-PSMA ofrecería mayor sensibilidad para la identificación de metástasis óseas muy incipientes o de baja carga tumoral.

El presente proyecto pretende aportar nuevos datos sobre 1) las características clínicas y los biomarcadores relacionados con la aparición de metástasis óseas 2) la correlación entre biomarcadores e imagen metabólica con 18F-PSMA. Así, los resultados del presente estudio, en el que se analizarán pacientes con resistencia a la castración, ayudarán a avanzar en el conocimiento de la fase premetastásica y en el desarrollo de biomarcadores analíticos y de imagen molecular de progresión de la enfermedad, potencialmente aplicables a futuros ensayos clínicos para estos individuos en riesgo de desarrollar metástasis óseas.

HIPÓTESIS

En este contexto se plantea la hipótesis de trabajo de que los marcadores de remodelado óseo (en especial el CTx) junto con la imagen metabólica mediante PET/TC con 18F-PSMA permitirían detectar de forma precoz la presencia de micrometástasis óseas, en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, mucho antes que las técnicas convencionales, permitiendo optimizar la estrategia terapéutica de forma precoz y con potencial mejoría en supervivencia.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Valorar la detección precoz de metástasis óseas mediante PET/TC 18F-PSMA y analizar su correlación con valores elevados de CTx para poder determinar su capacidad como predictor de enfermedad diseminada a nivel óseo.

Objetivos específicos

- Analizar los valores de CTx en una población de pacientes con carcinoma de próstata resistente a la castración con sospecha de progresión de la enfermedad a nivel óseo.
- Determinar la asociación entre valores elevados de CTx y la identificación de metástasis óseas mediante PET/TC 18F-PSMA con anterioridad a las técnicas convencionales.
- Demostrar una posible asociación entre el aumento de las concentraciones séricas del CTx, tiempo de duplicación de PSA, la carga tumoral y la capacidad de detección de enfermedad diseminada a nivel óseo (micrometástasis) mediante PET/TC 18F-PSMA.

Metodología: METODOLOGÍA

Diseño

Estudio prospectivo longitudinal observacional en pacientes con CPRC diagnosticados en un hospital de alta complejidad del área metropolitana norte de Barcelona con un área de referencia de 1.200.000 habitantes.

Sujetos de estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes afectos de CPRC no metastásico por técnicas de imagen convencional.
- Los pacientes firmarán un consentimiento escrito para entrar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que sigan o hayan seguido tratamiento previo a la inclusión del estudio con fármacos antirresortivos (bisfosfonatos o denosumab) en los últimos 24 meses.
- Pacientes con enfermedades que afectan el metabolismo óseo (como osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget, hipertiroidismo, hipercortisolismo, enfermedad renal o trasplante).
- Pacientes con otros fármacos osteopenizantes como la corticoterapia prolongada (> 5 mg superior a 3 meses, excepto en pacientes con acetato de abiraterona) o uso crónico de antiepilépticos, excepto bloqueo hormonal por su enfermedad oncológica.
- Diagnóstico previo de osteoporosis por densitometría ósea.
- Pacientes de edad inferior a 18 años.

Tamaño muestral

El tamaño muestral de nuestro estudio es de 20 pacientes con CPRC no metastásicos, seleccionados de forma consecutiva entre aquellos ya controlados en la Unidad Funcional de Tumores Urológicos (UFTU) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Todos estos pacientes son evaluados exhaustivamente por un urólogo especializado en su manejo clínico. A todos ellos se les propondrá la participación en el estudio.

PROCEDIMIENTOS Y DESARROLLO DEL ESTUDIO

- Duración del reclutamiento y seguimiento del estudio

El periodo previsto de inclusión será de 6 meses y el seguimiento total será de 12 meses para todos los sujetos.

Se incluirán todos los pacientes con CPRC que cumplan todos los criterios de inclusión anteriormente descritos y hayan dado su consentimiento informado. Los pacientes se evaluarán al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Variables de estudio

1. Datos demográficos y clínicos. Las variables demográficas serán recogidas mediante un cuestionario estructurado.
2. Evaluación clínica con datos de su enfermedad neoplásica (PSA nadir, Gleason al diagnóstico, tratamientos recibidos, PSADT, etc ...). También se recogerán factores de riesgo de osteoporosis (hábitos tóxicos, ingesta de calcio por dieta, antecedentes de litiasis renal, antecedentes de fracturas óseas por fragilidad tratamientos previos con corticoides). Se recogerán los parámetros antropométricos de todos los pacientes: peso, talla e índice de masa corporal (IMC).
3. Determinaciones de laboratorio. Se analizará la fosfatasa alcalina total mediante perfiles bioquímicos automatizados. Se valorarán los valores del CTx como marcador de resorción ósea, mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente automatizado (Elecsys, Roche). Los parámetros bioquímicos se determinarán en el momento basal y a los 6 y 12 meses de seguimiento.
4. PET 18F-PSMA ([18F]DCFPyL). Se realizará un PET/TC con 18F-PSMA a los participantes con valores de CTx elevados (superior a 0.6 ng/mL) en el momento basal o en su evolución. Se determinará el SUV (Standard Uptake Value) de las lesiones con fijación de PSMA.

Visitas

Los pacientes con CPRC serán seleccionados en la UFTU del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona. La evaluación clínica de todos los participantes y la realización de las pruebas complementarias se realizará en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, a excepción del PET/TC con 18F-PSMA que se derivará a un centro externo.

Primera visita o visita basal. Se recogerán los datos demográficos y clínicos, se realizará la evaluación urológica completa establecida y determinación de CTx.

Visitas semestrales y visita final al año: se realizará una evaluación urológica completa, determinaciones consecutivas de CTx. En los pacientes con incremento del CTx y del PSA (inferior a 2 ng/mL) se realizará una PET/TC con 18F-PSMA.

Recogida de datos

La recogida de datos de los pacientes será llevada a cabo por el investigador principal. Esta información solamente la podrán conocer los investigadores colaboradores y no se revelará a otras personas sin su autorización previa por escrito.

El investigador principal se compromete a realizar el estudio según lo establecido en el protocolo y preservará la confidencialidad de los datos de los pacientes garantizando la disociación de los mismos, informando al paciente de ello en el consentimiento informado tal como se establece en la L.O. 15/1999 de 13 de diciembre y en el Real Decreto 1720/2007. La recogida y tabulación de los datos se realizará siguiendo la metodología de elaboración de bases disociadas para preservar la confidencialidad de los pacientes. En la base de datos del estudio figurará únicamente el código del paciente junto con las variables del estudio. El investigador principal se responsabiliza de no recoger en el cuaderno de recogida de datos más información de la establecida en las variables del estudio. El investigador principal será el único que conocerá la identidad del paciente y evitará registrar en el cuaderno de recogida de datos todo dato que pueda identificar al paciente, en caso contrario será responsabilidad única y exclusiva del médico investigador.

En todos los informes y análisis de los datos los pacientes del estudio se identificarán únicamente con un código. Los datos de los pacientes obtenidos durante el estudio se consideran confidenciales y sólo serán utilizados con el propósito de cumplir los objetivos de investigación.

Los investigadores son los responsables de mantener el rigor científico y metodológico del estudio, así como de velar por el control de la calidad de los datos recogidos. Dentro de sus funciones está la de garantizar el desarrollo ético del estudio.

Análisis de datos

Los datos serán analizados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics (IBM, España). Los resultados serán descritos mediante la media, la desviación estándar, la mediana y el rango intercuartil en el caso de las variables cuantitativas, y mediante el porcentaje, la frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizará el test de Kruskal-Wallis para las comparaciones de más de dos grupos y el test de U de Mann-Whitney para las comparaciones por pares. Las variables cualitativas se analizarán con el test exacto de Fisher. Se utilizará un error tipo I del 5 % en todos los análisis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones del estudio se derivan del reducido tamaño muestral y la corta duración del seguimiento de los participantes, solamente un año. No obstante, aunque la convocatoria exija como límite de duración un año, es probable que el estudio continúe en nuestra institución para completar el seguimiento de todos los pacientes reclutados.

DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR

La idea y el diseño del proyecto corresponden a los Dres. Buisan y Vallejos conjuntamente con la Dra. Gifre. El reclutamiento de los sujetos y la evaluación clínica serán realizados por el Dr. Buisán e investigadores colaboradores del Servicio Urología y por el comité multidisciplinar correspondiente de tumores nefrourológicos.

Las determinaciones de CTx serán recogidas y supervisadas por la Dra. Gifre. Respecto a la exploración PET 18F-PSMA, ésta será llevada a cabo en un centro externo pero su valoración será realizada por el equipo de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. La recogida de datos se efectuará bajo la tutela y supervisión de la Dra. Vallejos de la Unidad de Medicina Nuclear.

Etapas de desarrollo del proyecto

1. Primer semestre del proyecto (meses 1-6):

- 1.1. Selección de los pacientes con carcinoma de próstata resistente a la castración en la Unidad Funcional de Tumores Urológicos (UFTU) del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y/o comité multidisciplinar correspondiente. Reclutamiento y firma del consentimiento informado.
 - 1.2. Realización de las visitas iniciales en la UFTU del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
 - 1.3. Recogida de datos en el cuaderno de recogida de datos e introducción de los mismos en una base de datos electrónica.
2. Segundo semestre del proyecto (meses 7-12):
- 2.1. Recopilación de las variables a estudio en el cuaderno de recogida de datos e introducción de las mismas en la base de datos electrónica.
 - 2.2. Análisis integrado de los resultados, obtención de conclusiones y comunicación de las mismas. Publicación de los resultados en revistas de las diferentes especialidades involucradas en el proyecto.

Medios disponibles para la realización del proyecto

La Unidad Funcional-UFTU del Hospital Germans Trias i Pujol dispone de infraestructura necesaria para llevar a cabo proyectos de investigación clínica como el que aquí se propone. Las valoraciones clínicas y las pruebas analíticas se llevarán a cabo en las consultas de la Unidad Funcional.

Las pruebas de Medicina Nuclear, es decir, los estudios PET 18F-PSMA se realizarán en un centro externo ya que las instalaciones actuales del Hospital Germans Trias i Pujol no disponen de tomógrafo PET. No obstante, se cuenta con el equipo profesional necesario para poder realizar la lectura correcta y segura de las imágenes.

Experiencia del equipo investigador

El equipo de investigación tiene participación interdisciplinar y una base investigadora reconocida en diversas áreas clínicas.

El Dr. Buisan es Jefe de Sección del Servicio de Urología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTP). Es experto en Cáncer de Próstata avanzado desde 2010, impartiendo además formación en esta área a especialistas de otros centros. Actualmente es Jefe de Sección de Urología Oncológica así como Coordinador de la Unidad Funcional de Tumores Urológicos desde Noviembre de 2019. Ha impulsado mejoras diagnósticas y participa en diversas iniciativas nacionales e internacionales para potenciar nuevas modalidades terapéuticas. Ha publicado artículos relacionados con marcadores y respuesta a tratamientos en cáncer de próstata avanzado.

La Dra. Vallejos, médico especialista en Medicina Nuclear, ha participado en proyectos de investigación en cáncer de próstata como el Ensayo clínico BAY 88-8223/15396: "A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride in combination with Abiraterone Acetate and Prednisone/Prednisolone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC)". Asimismo ha colaborado en la puesta en marcha de nuevas técnicas diagnósticas y en la implementación de la terapia metabólica en la Unidad de Medicina Nuclear de nuestro centro. En este aspecto, destaca la presentación de comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. Además ha participado en otros proyectos de investigación en oncología [FIS (PI 10/00404), FIS (PI030099), FIS (PI 030118), AATM 048/13/2000, GELTALMO-LCM 04-02] y forma parte de comités multidisciplinarios del hospital.

La Dra Gifre posee experiencia en la patología metabólica ósea así como también en la valoración de marcadores y mediadores del metabolismo óseo incluyendo los marcadores de remodelado, antagonistas de la vía Wnt o el sistema RANKL/OPG en distintas situaciones clínicas como la lesión medular, el tratamiento con glucocorticoides o la cirrosis biliar primaria. Es Doctora en Medicina por la Universitat de Barcelona (2015). Ha participado en proyectos de investigación, becas FIS y de la Fundació La Marató de TV3. Tiene numerosas comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. También ha recibido becas y premios de diferentes sociedades científicas relacionadas con su especialidad y dispone de varias publicaciones en revistas de impacto.

Publicaciones en revistas indexadas en los últimos 5 años del equipo investigador:

Gifre L, Vidal J, Carrasco J, Filella X, Ruiz-Gaspà S, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Effect of recent spinal cord injury on Wnt signaling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone loss. A 12-month prospective study. J Bone Miner Res. 2015;30(6):1014-2

Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Risk factors for the development of osteoporosis after spinal cord injury. A 12-month follow-up study. Osteoporos Int. 2015;26(9):2273-80.

- Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Denosumab increases sublesional bone mass in osteoporotic individuals with recent spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):405-10.
- N Guañabens, S Mumm, L Gifre, S Ruiz-Gaspà, JL Demertzis, M Stolina, DV Novack, MP Whyte. Acquired Idiopathic Osteosclerosis in a Middle-aged Woman with Systemic Lupus Erythematosus. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1774-82.
- N Guañabens, S Ruiz-Gaspà, L Gifre, R Miquel, P Peris, A Monegal, M Dubrueil, A Arias, Albert Parés. Sclerostin expression in bile ducts of patients with chronic cholestasis may influence the bone disease in primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res.* 2016;31(9):1725-33.
- Gifre L, Ruiz-Gaspà S, Carrasco JL, Portell E, Vidal J, Muxi A, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Effect of recent spinal cord injury on the OPG/RANKL system and its relationship with bone loss and the response to denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28(9):2707-2715.
- Gifre L, Humbert L, Muxi A, Del Rio L, Vidal J, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Analysis of the evolution of cortical and trabecular bone compartments in the proximal femur after spinal cord injury by 3D-DXA. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):201-209.
- Prior-Español Á, García-Mira Y, Mínguez S, Martínez-Morillo M, Gifre L, Mateo L. Coexistence of septic and crystal-induced arthritis: A diagnostic challenge. A report of 25 cases. *Reumatol Clin.* 2019;15(6):e81-e85
- A Naranjo Hernández, P Díaz del Campo Fontecha, MP Aguado Acín, L Arboleya Rodríguez, E Casado Burgos, S Castañeda, J Fiter Aresté, L Gifre, C Gómez Vaquero, N Guañabens Gay y grupo de revisores de evidencia de la SER. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15(4):188-210.
- Ruiz de Porras V, Wang XC, Palomero L, Marin-Aguilera M, Solé-Blanch C, Indacochea A, Jimenez N, Bystrup S, Bakht M, Conteduca V, Piulats JM, Buisan O, Suarez JF, Pardo JC, Castro E, Olmos D, Beltran H, Mellado B, Martinez-Balibrea E, Font A, Aytes A. Taxane-induced Attenuation of the CXCR2/BCL-2 Axis Sensitizes Prostate Cancer to Platinum-based Treatment. *Eur Urol.* 2020 Nov 2:S0302-2838(20)30778-8.
- España S, Ochoa de Olza M, Sala N, Piulats JM, Ferrandiz U, Etxaniz O, Heras L, Buisan O, Pardo JC, Suarez JF, Barretina P, Comet J, Garcia Del Muro X, Sumoy L, Font A. PSA Kinetics as Prognostic Markers of Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate. *Cancer Manag Res.* 2020 Oct 16;12:10251-10260.
- Pardo JC, Ruiz de Porras V, Plaja A, Carrato C, Etxaniz O, Buisan O, Font A. Moving towards Personalized Medicine in Muscle-Invasive Bladder Cancer: Where Are We Now and Where Are We Going? *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 29;21(17):6271.
- Buisan O, Orsola A, Areal J, Font A, Oliveira M, Martinez R, Ibarz L. Low Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts for Good Outcomes in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy Before Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(1):145-151.e2.
- Buisan O, Orsola A, Oliveira M, Martinez R, Etxaniz O, Areal J, Ibarz L. Role of Inflammation in the Perioperative Management of Urothelial Bladder Cancer With Squamous-Cell Features: Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Outcomes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2017 Aug;15(4):e697-e706.
- Chabrera C, Font A, Caro M, Areal J, Zabalegui A. Developing a decision aid to support informed choices for newly diagnosed patients with localized prostate cancer. *Cancer Nurs.* 2015 Jan-Feb;38(1):E55-60.
- Chabrera C, Zabalegui A, Bonet M, Caro M, Areal J, González JR, Font A. A Decision Aid to Support Informed Choices for Patients Recently Diagnosed With Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Nurs.* 2015 May-Jun;38(3):E42-50.
- Chabrera C, Areal J, Font A, Caro M, Bonet M, Zabalegui A. [Spanish version of the Satisfaction With Decision scale: cross-cultural adaptation, validity and reliability]. *Enferm Clin.* 2015;25(3):117-23.
- Cuadra-Urteaga JL, Font A, Tapia G, Areal J, Taron M. Carcinosarcoma of the upper urinary tract with an aggressive angiosarcoma component. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(3):233-6.
- Milà M, Bechini J, Vázquez A, Vallejos V, Tenesa M, Espinal A, Fraile M, Monreal M. Acute pulmonary embolism detection with ventilation/perfusion SPECT combined with full dose CT: What is the best option? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017;36(3):139-145

Espinós JC, Turró R, Moragas G, Bronstone A, Buchwald JN, Mearin F, Mata A, Uchima H, Turró J, Delgado-Aros S. Gastrointestinal Physiological Changes and Their Relationship to Weight Loss Following the POSE Procedure. *Obes Surg.* 2016;26(5):1081-9

Miralles P, Navarro JT, Berenguer J, Gómez Codina J, Kwon M, Serrano D, Díez-Martín JL, Villà S, Rubio R, Menárguez J, Ribera Santasusana JM. GESIDA/PETHEMA recommendations on the diagnosis and treatment of lymphomas in patients infected by the human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc).* 2018;151(1):39.e1-39.e17.

Weber DC, Ares C, Villà S, Peerdeman SM, Renard L, Baumert BG, Lucas A, Veninga T, Pica A, Jefferies S, Ricardi U, Miralbell R, Stelmes JJ, Liu Y, Collette L, Collette S. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol.* 2018;128(2):260-265.

Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villà S, Kitsios P, Poortmans PM, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Armstrong J, Bosset JF, Herrera FG, Pieters B, Slot A, Bahl A, Ben-Yosef R, Boehmer D, Scrase C, Renard L, Shash E, Coens C, van den Bergh AC, Collette L. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):1748-56.

Balana C, Vaz MA, Manuel Sepúlveda J, Mesia C, Del Barco S, Pineda E, Muñoz-Langa J, Estival A, de Las Peñas R, Fuster J, Gironés R, Navarro LM, Gil-Gil M, Alonso M, Herrero A, Peralta S, Olier C, Perez-Segura P, Covela M, Martínez-García M, Berrocal A, Gallego O, Luque R, Perez-Martín FJ, Esteve A, Munne N, Domenech M, Villà S, Sanz C, Carrato C. A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1851-1861.

Belkacemi Y, Sio TT, Colson-Durand L, Onal C, Villà S, Anacak Y, Krengli M, Thariat J, Ugurluer G, Miller RC, Mirimanoff RO, Ozsahin M, To NH. Primary extranodal lymphoma of the glands. Literature review and options for best practice in 2019. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Mar;135:8-19.

Esteve-Codina A, Alameda F, Carrato C, Pineda E, Arpí O, Martínez-García M, Mallo M, Gut M, Dabad M, Tortosa A, Del Barco S, Capellades J, Puig J, Gallego O, Pujol T, Oleaga L, Gil-Gil M, de Quintana-Schmidt C, Valduvico I, Martínez-Cardús A, Bellosillo B, Muñoz-Marmol AM, Esteve A, Domenech M, Camins A, Craven-Bartle J, Villà S, Marruecos J, Domenech S, de la Iglesia N, Balana C. RNA sequencing and Immunohistochemistry Reveal ZFN7 as a Stronger Marker of Survival than Molecular Subtypes in G-CIMP-negative Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(2):645-655

Comas S, Luguera E, Molero J, Balaña C, Estival A, Castañer S, Carrato C, Hostalot C, Teixidor P, Villà S. Influence of glioblastoma contact with the subventricular zone on survival and recurrence patterns. *Clin Transl Oncol.* 2020 Jul 29. doi: 10.1007/s12094-020-02448-x.

Panciroli C, Lucente G, Vidal L, Carcereny E, Quiroga V, Pardo JC, Romeo M, Estival A, Manzano JL, Pardo B, Velarde JM, Esteve AM, Lopez D, Mañes A, Tuset V, Villà S, Quintero CB. Assessment of neurocognitive decline in cancer patients, except brain cancer, under long-term treatment with bevacizumab. *Clin Transl Oncol.* 2020 Mar;22(3):411-419.

Balaña C, Capellades J, Pineda E, Estival A, Puig J, Domenech S, Verger E, Pujol T, Martínez-García M, Oleaga L, Velarde J, Mesia C, Fuentes R, Marruecos J, Del Barco S, Villà S, Carrato C, Gallego O, Gil-Gil M, Craven-Bartle J, Alameda F; GLIOCAT Group. Pseudoprogression as an adverse event of glioblastoma therapy. *Cancer Med.* 2017 Dec;6(12):2858-2866.

Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen-Jonathan Moyal E, Coomans M, Giusti R, Jordan K, Nishikawa R, Winkler F, Hong JT, Ruda R, Villà S, Taphoorn MJB, Wick W, Preusser M; EANO Executive Board. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(2):171-182.

Balaña C, Estival A, Teruel I, Hardy-Werbin M, Sepulveda J, Pineda E, Martínez-García M, Gallego O, Luque R, Gil-Gil M, Mesia C, Del Barco S, Herrero A, Berrocal A, Perez-Segura P, De Las Penas R, Marruecos J, Fuentes R, Reynes G, Velarde JM, Cardona A, Verger E, Panciroli C, Villà S. Delay in starting radiotherapy due to neoadjuvant therapy does not worsen survival in unresected glioblastoma patients. *Clin Transl Oncol.* 2018 Dec;20(12):1529-1537.

Etzaniz O, Carrato C, de Aguirre I, Queralt C, Muñoz A, Ramirez JL, Rosell R, Villà S, Diaz R, Estival A, Teixidor P, Indacochea A, Ahjal S, Vilà L, Balaña C. IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2017;135(2):273-284.

Boladeras A, Martínez E, Ferrer F, Gutierrez C, Villà S, Pera J, Guedea F. Localized prostate cancer treated with external beam radiation therapy: Long-term outcomes at a European comprehensive cancer centre. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016; 21(3):181-7.

Pasquier D, Barney B, Sundar S, Poortmans P, Villà S, Nasrallah H, Boujelbene N, Ghadjar P, Lassen-Ramshad Y, Senkus E, Oar A, Roelandts M, Amichetti M, Veas H, Zilli T, Ozsahin M. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder: A Retrospective, Multicenter Rare Cancer Network Study of 107 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jul 15;92(4):904-10.

Capellades J, Teixidor P, Villalba G, Hostalot C, Plans G, Armengol R, Medrano S, Estival A, Luque R, Gonzalez S, Gil-Gil M, Villà S, Sepulveda J, García-Mosquera JJ, Balana C.

Results of a multicenter survey showing interindividual variability among neurosurgeons when deciding on the radicality of surgical resection in glioblastoma highlight the need for more objective guidelines. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(6):727-734

Balana C, De Las Penas R, Sepúlveda JM, Gil-Gil MJ, Luque R, Gallego O, Carrato C, Sanz C, Reynes G, Herrero A, Ramirez JL, Pérez-Segura P, Berrocal A, Vieitez JM, Garcia A, Vazquez-Estevez S, Peralta S, Fernandez I, Henriquez I, Martinez-Garcia M, De la Cruz JJ, Capellades J, Giner P, Villà S. Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *J Neurooncol.* 2016;127(3):569-79.

Wick W, Gorlia T, Bady P, Platten M, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Steuve J, Brandes AA, Hamou MF, Wick A, Kosch M, Weller M, Stupp R, Roth P, Golfopoulos V, Frenel JS, Campone M, Ricard D, Marosi C, Villà S, Weyerbrock A, Hopkins K, Homicsko K, Lhermitte B, Pesce G, Hegi ME. Phase II Study of Radiotherapy and Temozolomide versus Radiochemotherapy with Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma without MGMT Promoter Hypermethylation (EORTC 26082). *Clin Cancer Res.* 2016 Oct 1;22(19):4797-4806

Jiménez N, Reig Ò, Montalbo R, Milà-Guasch M, Nadal-Dieste L, Castellano G, Lozano JJ, Victoria I, Font A, Rodríguez-Vida A, Carles J, Suárez C, Domènech M, Sala-González N, Fernández PL, Rodríguez-Carunchio L, Díaz S, Prat A, Marín-Aguilera M, Mellado B. Cell Plasticity-Related Phenotypes and Taxanes Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *JFront Oncol.* 2020 Nov 2;10:594023.

Ruiz de Porras V, Wang XC, Palomero L, Marin-Aguilera M, Solé-Blanch C, Indacochea A, Jimenez N, Bystrup S, Bakht M, Conteduca V, Piulats JM, Buisan O, Suarez JF, Pardo JC, Castro E, Olmos D, Beltran H, Mellado B, Martinez-Balibrea E, Font A, Aytes A. Taxane-induced Attenuation of the CXCR2/BCL-2 Axis Sensitizes Prostate Cancer to Platinum-based Treatment. *Eur Urol.* 2020 Nov 2:S0302-2838(20)30778-8.

España S, Ochoa de Olza M, Sala N, Piulats JM, Ferrandiz U, Etxaniz O, Heras L, Buisan O, Pardo JC, Suarez JF, Barretina P, Comet J, Garcia Del Muro X, Sumoy L, Font A. PSA Kinetics as Prognostic Markers of Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate. *Cancer Manag Res.* 2020 Oct 16;12:10251-10260.

Jayaram A, Wingate A, Wetterskog D, Conteduca V, Khalaf D, Sharabiani MTA, Calabrò F, Barwell L, Feyerabend S, Grande E, Martinez-Carrasco A, Font A, Berruti A, Sternberg CN, Jones R, Lefresne F, Lahaye M, Thomas S, Joshi S, Shen D, Ricci D, Gormley M, Merseburger AS, Tombal B, Annala M, Chi KN, De Giorgi U, Gonzalez-Billalabeitia E, Wyatt AW, Attard G. Plasma Androgen Receptor Copy Number Status at Emergence of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Pooled Multicohort Analysis. *JCO Precis Oncol.* 2019 Sep 24;3:PO.19.00123.

Marín-Aguilera M, Reig Ò, Milà-Guasch M, Font A, Domènech M, Rodríguez-Vida A, Carles J, Suárez C, Del Alba AG, Jiménez N, Victoria I, Sala-González N, Ribal MJ, López S, Etxaniz O, Anguera G, Maroto P, Fernández PL, Prat A, Mellado B. The influence of treatment sequence in the prognostic value of TMPRSS2-ERG as biomarker of taxane resistance in castration-resistant prostate cancer. *Int J Cancer.* 2019 Oct 1;145(7):1970-1981.

Carles J, Gallardo E, Domènech M, Font A, Bellmunt J, Figols M, Mellado B, Sáez MI, Suárez C, Méndez MJ, Maroto P, Luque R, de Portugal T, Aldabo R, Bonfill T, Morales-Barrera R, García J, Macià S, Maldonado X, Foro P. Phase 2 Randomized Study of Radiation Therapy and 3-Year Androgen Deprivation With or Without Concurrent Weekly Docetaxel in High-Risk Localized Prostate Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019 Feb 1;103(2):344-352.

De Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN, Massard C, Bracarda S, Font A, Arranz Arija JA, Shih KC, Radavoi GD, Xu N, Chan WY, Ma H, Gendreau S, Riisnaes R, Patel PH, Maslyar DJ, Jinga V. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 1;25(3):928-936.

Marin S, Querol R, Campins L, Miarons M, Font A, Lianes P. Long-term abiraterone withdrawal syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Oct;43(5):714-716.

Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, Carles J, Parente P, Font A, Kacso G, Chadja M, Zhang W, Bernard J, de Bono J. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 1;35(28):3198-3206

Conteduca V, Wetterskog D, Sharabiani MTA, Grande E, Fernandez-Perez MP, Jayaram A, Salvi S, Castellano D, Romanel A, Lolli C, Casadio V, Gurioli G, Amadori D, Font A, Vazquez-Estevez S, González Del Alba A, Mellado B, Fernandez-Calvo O, Méndez-Vidal MJ, Climent MA, Duran I, Gallardo E, Rodriguez A, Santander C, Sáez MI, Puente J, Gasi Tandefelt D, Wingate A, Dearnaley D; PREMIERE Collaborators; Spanish Oncology Genitourinary Group, Demichelis F, De Giorgi U, Gonzalez-Billalabeitia E, Attard G. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1508-1516.

Chabrera C, Areal J, Font A, Caro M, Bonet M, Zabalegui A. [Spanish version of the Satisfaction With Decision scale: cross-cultural adaptation, validity and reliability]. *Enferm Clin.* 2015 May-Jun;25(3):117-23.

Chabrera C, Zabalegui A, Bonet M, Caro M, Areal J, González JR, Font A. A Decision Aid to Support Informed Choices for Patients Recently Diagnosed With Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Nurs.* 2015 May-Jun;38(3): E42-50.

Chabrera C, Font A, Caro M, Areal J, Zabalegui A. Developing a decision aid to support informed choices for newly diagnosed patients with localized prostate cancer. *Cancer Nurs.* 2015 Jan-Feb;38(1):E55-60.

Resultados preliminares (si los hubiera): Resultados preliminares (si los hubiera)

Recientemente se han remitido los resultados preliminares del estudio titulado "Bone resorption markers' analysis as high volume disease predictors in metastatic prostate cancer patients" al Congreso Europeo de Urología (36th Annual EAU Congress) cuyo objetivo ha sido establecer la capacidad del CTx como factor de predicción en la enfermedad de alto/bajo volumen en pacientes con CPRC. Como conclusión, a partir de una serie estudiada de 193 pacientes, los niveles sanguíneos de CTx resultaron ser un fuerte predictor de enfermedad de alto volumen en pacientes con cáncer de próstata metastásico [26].

Estos resultados preliminares abogan en la necesidad de investigaciones como la que presentamos y futuras para confirmar los hallazgos y su verdadera utilidad clínica. Potencial impacto de los futuros hallazgos: Potencial impacto de los futuros hallazgos

El proyecto presentado está encaminado al estudio de las fases más iniciales de de la enfermedad metastásica ósea de alta prevalencia epidemiológica en pacientes con carcinoma de próstata resistente a la castración. Por un lado se centra en identificar marcadores diagnósticos precoces y fiables en las fases más tempranas (fase prodrómica) de la enfermedad metastásica ósea. Por otro lado, el establecer la correlación con la imagen metabólica permitiría una adecuada selección de pacientes en los que la técnica PET/TC PSMA estaría indicada, aumentando así su rentabilidad diagnóstica. Todo ello permitirá optimizar la pauta de tratamiento para el cáncer de próstata en progresión radiológica y probablemente mejorar la supervivencia del paciente.

Por último, destacamos también en nuestro proyecto su aspecto translacional. Los resultados tendrán una repercusión clara en la práctica clínica a muy corto plazo. Este es además un proyecto multidisciplinar al incorporar varias unidades departamentales cuya experiencia complementaria hace posible su desarrollo: Urología, Medicina Nuclear, Reumatología, junto con Radiología, Oncología Médica y Oncología Radioterápica, lo que fomenta sinergias entre especialistas de diferentes campos. La inclusión en el proyecto de investigadores jóvenes junto con otros consolidados busca el desarrollo de nuevos talentos que garanticen el seguimiento futuro de la investigación.

Carta del Jefe de Servicio (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/60255d8f62475.pdf>

Carta de motivación (pdf): <https://semnim.es/wp-content/uploads/elementor/forms/60255d8f6263e.pdf>

Presupuesto: Presupuesto

Gastos de ejecución:

- Determinación de CTx. En este apartado se incluye el precio del test de CTx realizado a 20 pacientes con determinación basal y a los 6 meses (total 40 determinaciones a 47 €/test).

Gastos determinación CTx: 40 determinaciones (47€/test) 1.880 €

- Exploración PET/TC 18F-PSMA. En este apartado se incluye el precio del radiofármaco 18F-PSMA necesario para su realización:

Gastos derivados del radiofármaco: 1404 € /vial x 20 sujetos 28.080€

Contratación de servicios:

En este apartado se incluyen los gastos para análisis estadístico y la publicación de artículos. Dado que los gastos de ejecución ascienden a 29. 960 €, solamente quedan 40 € de la asignación que se otorga para este propósito. Como la previsión de gastos para este apartado es de 1.000 € el resto se intentará sufragar mediante otros medios de financiación.

Presupuesto

26/2/2021

WebFaction webmail :: Solicitud Beca SEMNIM 2021

Gastos de Ejecución
Determinaciones de CTx 1.880 €
Gastos derivados del radiofármaco 28.080 €

Contratación de Servicios Análisis estadístico y gastos de publicación 40 €

Total Gastos 30.000 €

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

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

Fecha: 11 febrero, 2021

Time: 17:38

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

User Agent: Mozilla/5.0 (Windows NT 6.1; Win64; x64) AppleWebKit/537.36 (KHTML, like Gecko) Chrome/75.0.3770.100 Safari/537.36

Remote IP: 83.247.136.51

Powered by: Elementor