



# MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN  
CÁNCER

## PRECIMET: IMAGEN DE PRECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS

**Dra. Raquel Pérez López**

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

**Dr. Josep Garcia Bennett**

Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL Institut d'Investigació Biomèdica de  
Bellvitge

## 1. Resumen

El hueso es uno de los principales órganos donde el cáncer se disemina formando metástasis, particularmente en algunos tipos, como el cáncer de mama y el de próstata. Hasta el 90% de los pacientes con enfermedad avanzada presentan metástasis óseas y, muchas veces, el hueso es el único órgano afectado por la enfermedad. La valoración de la respuesta a los tratamientos contra el cáncer se hace determinando los cambios de tamaño de los tumores mediante pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la gammagrafía ósea. El problema es que las metástasis óseas no son medibles por TC o gammagrafía ósea y, por lo tanto, no es posible determinar qué pacientes con metástasis óseas están respondiendo al tratamiento y qué pacientes no. Esto dificulta extraordinariamente la toma de decisiones médicas, por ejemplo, acerca de cuándo parar o cambiar un tratamiento. La falta de información sobre si un paciente se está beneficiando del tratamiento puede derivar en un retraso en el cambio de tratamientos no efectivos e incluso potencialmente tóxicos, así como en un retraso a veces irreparable en el inicio de un nuevo tratamiento efectivo. El desarrollo de nuevos indicadores mediante pruebas de imagen y análisis avanzado de las imágenes puede permitir identificar qué pacientes con metástasis óseas están respondiendo al tratamiento y qué pacientes no, tan solo unos días después de haber iniciado la terapia. La difusión es una técnica de imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) que estudia el desplazamiento de las moléculas de agua dentro de un tejido e informa de la cantidad de células tumorales que hay en el tejido. Cuando un tumor responde al tratamiento, experimenta una caída en el número de células y esto se puede medir con la RMN de difusión. Otras ventajas de la RMN es que no requiere el uso de radiación ionizante ni tampoco es necesario dar ningún tipo de contraste (ni oral ni inyectado) como en el caso de la TC y la gammagrafía ósea. En nuestro estudio PrecIMet, incluimos a pacientes con cáncer de mama o de próstata con metástasis óseas que iban a iniciar tratamiento con quimioterapia o hormonoterapia, para identificar cambios precoces (unos días después de haber comenzado tratamiento) y definir cuál es el cambio en la RMN de difusión que determina si un paciente está respondiendo o no. Disponer de un indicador precoz de respuesta en metástasis óseas permitirá avanzar hacia una medicina de precisión, ya que permitirá seleccionar mejor la secuencia de tratamientos y, potencialmente, mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes con cáncer. Además, esta herramienta puede ayudar a acelerar el desarrollo de nuevos fármacos, ya que se

puede valorar su eficacia mucho antes que ahora y, por lo tanto, reducir el tiempo y los costes de los ensayos clínicos.

## 2. Resultados

El consorcio PrecIMet ha completado exitosamente un estudio multicéntrico innovador, utilizando la resonancia magnética de cuerpo entero como herramienta pronóstica y biomarcador para evaluar las respuestas en pacientes con cánceres de próstata y mama metastásicos. Los resultados para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración ya han sido divulgados. En un subestudio focalizado, evaluamos a pacientes tratados con agentes dirigidos al receptor de andrógenos o quimioterapia basada en taxanos.

Nuestra investigación, publicada en *European Urology* en marzo de 2024, respalda fuertemente la aplicación de la resonancia magnética de cuerpo entero como un biomarcador de respuesta efectivo. Empleamos modelos multivariantes que incluyen métricas de ADC (biomarcador derivado de imagen de resonancia de difusión) y fracción de grasa, los cuales han demostrado un valor predictivo significativo para los resultados de los pacientes. Además, observamos que las alteraciones en el volumen de la enfermedad ósea, medido por resonancia magnética de cuerpo entero, están estrechamente vinculadas a los resultados clínicos de los pacientes, lo cual subraya el valor del método en las evaluaciones clínicas.

Este estudio es particularmente notable por su integración pionera de biomarcadores basados en resonancia magnética y análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA) como un biomarcador de respuesta combinado. Las perspectivas obtenidas de nuestro trabajo abren camino a una monitorización más precisa de la progresión del cáncer en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y metástasis óseas. Este estudio ha abordado una necesidad médica relevante y ofrece un nuevo método fiable de evaluación de las respuestas al tratamiento en pacientes con metástasis óseas.

### **3. Relevancia y posibles implicaciones futuras**

#### **Impacto en la sociedad e implicaciones clínicas del estudio PrecIMet sobre el uso de la resonancia magnética multiparamétrica de cuerpo entero como biomarcador de respuesta en metástasis óseas**

##### **Imagen de precisión hacia la mejora de la práctica sanitaria**

Este estudio introduce un biomarcador de respuesta pionero en pacientes de cáncer de mama y próstata con metástasis óseas. Permite la identificación temprana de respondedores y no respondedores solo unas pocas semanas después de iniciar el tratamiento. Esta detección temprana de la eficacia o la resistencia al tratamiento es crucial para optimizar las secuencias de tratamiento y minimizar los riesgos para los pacientes.

Dada la actual falta de indicadores de respuesta fiables en pacientes con metástasis óseas, los hallazgos de este proyecto tienen el potencial de revolucionar las evaluaciones de respuesta clínica. Los resultados del estudio son muy prometedores, ya que demuestran el importante papel de la resonancia magnética de cuerpo entero como indicador de respuesta en metástasis óseas y su correlación con cambios en biopsias tumorales. La reducción de las células malignas y su reemplazo por grasa normal en la médula ósea sirven como indicadores de respuesta excelentes. Prevemos que este biomarcador se convertirá en una herramienta esencial en la toma de decisiones médicas, lo que permitirá mejorar la atención a los pacientes con cáncer. Los resultados de este estudio están siendo publicados en la prestigiosa revista científica *European Urology*.

##### **Apoyo al descubrimiento de fármacos**

La imagen de resonancia de cuerpo entero nos ha permitido identificar áreas de progresión de la enfermedad. En colaboración con el resto del equipo de investigación de PrecIMet, se han realizado biopsias guiadas por imagen de estas áreas. Estas biopsias están permitiendo optimizar el estudio de mecanismos de resistencia y prevemos que esta información pueda fomentar el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a estas áreas específicas.

## **Desarrollo tecnológico**

El proyecto se estableció para desarrollar un *pipeline* del procesamiento de la RNM automatizado, y ha culminado en la creación de una aplicación de *software*.

Actualmente estamos trabajando en afinar esta herramienta para permitir un análisis automático de la RNM de cuerpo entero. Esto facilitará la implementación clínica de biomarcadores de respuesta basados en este tipo de imagen.

## **4. Bibliografía científica generada**

### **Artículos científicos**

Garcia-Ruiz A, Macarro C, Zacchi F, Morales-Barrera R, Grussu F, Casanova-Salas I, Sanguedolce F, Gonzalez M, De Albert M, Garcia-Benet J, Marmolejo D, Planas J, Roche S, Mast R, Zatsis C, Piulats JM, Herrera-Imbroda B, Regis L, Agundez L, Olmos D, Calvo N, Escobar M, Carles J, Mateo J, Perez-Lopez R.

*Whole-Body Magnetic Resonance Imaging as a Treatment Response Biomarker in Castration Resistant Prostate Cancer with Bone Metastases: Ipromet Clinical Trial.*

European Urology. 2024 Mar 14:S0302-2838(24)02133-X. doi:

10.1016/j.eururo.2024.02.016. Epub previa a la impresión. PMID: 38490857.

### **Publicaciones en congresos científicos**

Garcia-Ruiz A, Atlagich LM, Cordoba S, De Albert M, Seibert T, Mast R, Escobar M, Grussu F, Perez Lopez R.

*Tumour cellularity quantification from diffusion MRI associates with response in metastatic prostate cancer patients.*

Congreso Europeo de Radiología (ECR) 2023. 10.26044/ECR2023/C-13864.

Garcia-Ruiz A, Grussu F, Sen S, Jin C, Freeman A, Haider A, Punwani S, Alexander DC, Perez-Lopez R, Panagiotaki E.

*Decomposition of clinical ADC into intracellular and extracellular-extravascular contributions in prostate cancer using histology.*

Congreso ISMRM 2023 (<https://www.ismrm.org/23m/>).

Garcia-Ruiz A, Atlagich LM, Cordoba S, Monreal-Aguero C, Vidorreta M, De Albert M, Seibert T, Mateo J, Grussu F, Perez-Lopez R.

*Tumor cell density quantification using whole-body diffusion MRI in 6 metastatic prostate cancer patients.*

Prostate Cancer Foundation Annual Meeting, 2022.