



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## PRECIMET: IMATGE DE PRECISIÓ PER A L'AVALUACIÓ DE METÀSTASIS ÒSSIES

**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. Resum

L'os és un dels principals òrgans on el càncer fa metàstasi, particularment en alguns tipus, com el càncer de mama i el de pròstata. Fins al 90% dels pacients amb malaltia avançada presenten metàstasis òssies i, moltes vegades, l'os és l'únic òrgan afectat per la malaltia. La valoració de la resposta als tractaments contra el càncer es fa determinant els canvis de mida dels tumors mitjançant proves d'imatge com la tomografia computada (TC) o la gammagrafia òssia. El problema és que les metàstasis òssies no són mesurables per TC o gammagrafia òssia i, per tant, no és possible determinar quins pacients amb metàstasis òssies estan responent al tractament i quins no. Això dificulta extraordinàriament la presa de decisions mèdiques, per exemple, quan s'ha de parar o de canviar un tractament. La manca d'informació sobre si un pacient s'està beneficiant del tractament pot derivar en un retard en el canvi de tractaments no efectius i, fins i tot, potencialment tòxics, o també en un retard a vegades irreparable en l'inici d'un nou tractament efectiu. El desenvolupament de nous indicadors mitjançant proves d'imatge i l'anàlisi avançada de les imatges pot permetre identificar quins pacients amb metàstasis òssies estan responent al tractament i quins no, tan sols uns pocs dies després d'haver iniciat la teràpia. La difusió és una tècnica d'imatge de ressonància nuclear magnètica (RNM) que estudia el desplaçament de les molècules d'aigua dins d'un teixit i informa de la quantitat de cèl·lules tumorals que hi ha en el teixit. Quan un tumor respon al tractament, hi ha una caiguda del nombre de cèl·lules, i això es pot mesurar amb l'RNM de difusió. Altres avantatges de l'RNM és que no requereix l'ús de radiacions ionitzats ni tampoc cal aplicar cap tipus de contrast (ni oral ni injectat) com en el cas de la TC i la gammagrafia òssia. En aquest estudi (PrecIMet), vam incloure pacients amb càncer de mama i de pròstata amb metàstasis òssies que començaven tractament amb quimioteràpia o hormonoteràpia, per identificar canvis precoços (al cap d'uns dies d'haver començat el tractament) i definir quin és el canvi en l'RNM de difusió que determina si un pacient està responent al tractament o no. Disposar d'un indicador precoç de resposta en metàstasis òssies permetrà avançar cap a una medicina de precisió, i es podrà seleccionar millor la seqüència de tractaments i, potencialment, es podrà millorar la qualitat i l'esperança de vida dels pacients amb càncer. A més a més, aquesta eina pot ajudar a accelerar el desenvolupament de nous fàrmacs, ja que se'n podria valorar l'eficàcia molt abans que ara i, per tant, es reduirien el temps i els costos dels assajos clínics.

## 2. Resultats

El consorci PrecIMet ha completat amb èxit un estudi multicèntric innovador, utilitzant la ressonància magnètica de cos sencer com a eina pronòstica i com a biomarcador per avaluar les respostes en pacients amb càncers de pròstata i mama metastàtics. Els resultats per al càncer de pròstata metastàtic resistent a la castració ja s'han divulgat. En un subestudi, vam avaluar pacients tractats amb agents dirigits al receptor d'andrògens o quimioteràpia basada en taxans.

La nostra investigació, publicada a *European Urology* el març del 2024, dona suport fermament a l'aplicació de la ressonància magnètica de cos sencer com a biomarcador de resposta efectiu. Vam utilitzar models multivariants que inclouen mètriques d'ADC (biomarcador derivat de la imatge de la ressonància de difusió) i de fracció de greix, els quals han demostrat un valor predictiu significatiu per als resultats dels pacients. A més, vam observar que les alteracions en el volum de la malaltia òssia, mesurat per ressonància magnètica de cos sencer, estan estretament vinculades als resultats clínics dels pacients, cosa que subratlla el valor del mètode en les avaluacions clíniques.

Aquest estudi és particularment notable per la seva integració pionera de biomarcadors basats en ressonància magnètica i anàlisi de DNA tumoral circulant (ctDNA) com a biomarcador de resposta combinat. Les perspectives obtingudes del nostre treball obren camí a un monitoratge més precís de la progressió del càncer en pacients amb càncer de pròstata metastàtic resistent a la castració i amb metàstasis òssies. Aquest estudi ha abordat una necessitat mèdica rellevant, i ofereix un nou mètode fiable d'avaluació de respostes al tractament en pacients amb metàstasis òssies.

## 3. Rellevància i possibles implicacions futures

**Impacte en la societat i implicacions clíniques de l'estudi PrecIMet sobre l'ús de la ressonància magnètica multiparamètrica de cos sencer com a biomarcador de resposta en metàstasis òssies**

## **Imatge de precisió cap a la millora de la pràctica sanitària**

Aquest estudi introdueix un biomarcador de resposta pioner en pacients de càncer de mama i de pròstata amb metàstasis òssies. Permet identificar de manera primerenca els responsius i els no responsius només unes poques setmanes després d'iniciar el tractament. Aquesta detecció primerenca de l'eficàcia o resistència al tractament és crucial per optimitzar les seqüències del tractament i minimitzar els riscos per als pacients.

Atesa l'actual falta d'indicadors de resposta fiables en pacients amb metàstasis òssies, els descobriments d'aquest projecte tenen el potencial de revolucionar les avaluacions de resposta clínica. Els resultats de l'estudi són molt prometedors, ja que demostren el paper important que té la ressonància magnètica de cos sencer com a indicador de resposta en metàstasis òssies, i la seva correlació amb canvis en biòpsies tumorals. La reducció de cèl·lules malignes i el seu reemplaçament per greix normal en la medul·la òssia serveixen com a indicadors de resposta excel·lents. Preveiem que aquest biomarcador esdevindrà una eina essencial en la presa de decisions mèdiques, cosa que permetrà millorar l'atenció als pacients amb càncer. Els resultats d'aquest estudi s'estan publicant en la prestigiosa revista científica *European Urology*.

## **Suport al descobriment de fàrmacs**

La imatge de ressonància de cos sencer ens ha permès identificar àrees de progressió de la malaltia. En col·laboració amb la resta de l'equip de recerca de PrecIMet, s'han fet biòpsies guiades per imatge d'aquestes àrees. Aquestes biòpsies estan permetent optimitzar l'estudi de mecanismes de resistència i preveiem que aquesta informació pugui fomentar el desenvolupament de nous fàrmacs dirigits a aquestes àrees específiques.

## **Desenvolupament tecnològic**

El projecte es va establir per desenvolupar un *pipeline* del processament de l'RNM automatitzat, i ha culminat en la creació d'una aplicació de programari. Actualment estem treballant a afinar aquesta eina per permetre una anàlisi automàtica de l'RNM de cos sencer. Això facilitarà la implementació clínica de biomarcadors de resposta basats en aquest tipus d'imatge.

## 4. Bibliografia científica generada

### Articles científics

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. Publicació electrònica prèvia a la impressió. PMID: 38490857.

### Publicacions en congressos científics

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.*

Congrés Europeu de Radiologia (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.*

Congrés 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 5metastatic prostate 5cancer patients.*

Prostate Cancer Foundation Annual Meeting, 2022.