

RADIOFÁRMACOS Y TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES

TRABAJO FIN DE GRADO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA

Tutor: Víctor Manuel Molina Romo

Autora: Ana Gema Guerrero Jarava



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

TÍTULO: RADIOFÁRMACOS Y TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

NOMBRE: ANA GEMA GUERRERO JARAVA

LUGAR DE PRESENTACIÓN: FACULTAD DE FARMACIA

FECHA DE PRESENTACIÓN: 17 DE SEPTIEMBRE DE 2020

DEPARTAMENTO: QUÍMICA FÍSICA

NOMBRE DEL TUTOR: VÍCTOR MANUEL MOLINA ROMO

TIPOLOGÍA DE TRABAJO: BIBLIOGRÁFICO

RESUMEN

En la actualidad la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una de las pruebas radio diagnóstica más utilizada. Su alta sensibilidad hace que esta técnica sea muy empleada en el diagnóstico y estadificación de distintas neoplasias, así como para enfermedades neurológicas y cardiovasculares. El PET utiliza radiofármacos de distinta naturaleza, pues pueden ser radiometales, radiofármacos marcados con halógenos o radiofármacos no marcados con halógenos. El radiofármaco más empleado en la prueba PET es el ^{18}F -FDG. Todos los radiofármacos empleados en PET tienen como característica común la emisión de positrones que, tras sucesivas colisiones, irán perdiendo energía y finalmente se aniquilan con un electrón el cual es utilizado para la detección en PET. El PET suele ir asociado a un TAC pues cada una de estas técnicas ofrece unas características distintas. El PET proporciona información funcional de tejido y el TAC una imagen de la densidad del mismo. Además, el TAC corrige la imagen de PET.

PALABRAS CLAVE: PET, Cáncer, Radiofármaco, Radiometal, Tomografía axial

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Radiofármacos	8
1.2 Tomografía axial computarizada y PET	9
1.3 Funcionamiento PET/TAC	10
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGÍA	11
3.1 Diseño	11
3.2 Estrategia de búsqueda	11
3.3 Criterios de inclusión	11
3.4 Selección de la información	11
4. RADIOFARMACOS MÁS UTILIZADOS EN PET	12
4.1 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON ISOTOPOS RADIOACTIVOS NO HALÓGENO	12
4.1.1 [¹¹C]- acetato	12
4.1.2 C-MET (L-metil-¹¹C) metionina	13
4.2 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON ISOTOPOS RADIOACTIVOS HALÓGENOS .	14
4.2.1 Flúor	14
4.2.2 Bromo	16
4.2.3 Yodo	16
4.3 RADIOMETALES	17
4.3.1 Cobre	17
4.3.2 Galio	17
4.3.3 Zirconio	18
5. USOS DE LA TÉCNICA PET	19
5.1 PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS	19
5.1.1 Cáncer de próstata	19
5.1.2 Linfoma de Hodgkin	20
5.1.3 Linfoma mediastínico primario de células B grandes	21
5.1.4 Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)	21
5.1.5 Linfoma de pulmón	22
5.1.6 Cáncer de ovario	23
5.1.7 Linfoma anaplásico de células grandes	24
5.1.8 Cáncer colorrectal	25

5.1.9 Melanoma maligno cutáneo	25
5.1.10 Cáncer de esófago	26
5.2 OTRAS PATOLOGÍAS	26
5.2.1 Patologías cardíacas	26
5.2.2 Patologías neurológicas	27
5.2.2.1 Encefalitis	27
5.2.2.2 Epilepsia	28
5.2.2.3 Enfermedad de Alzheimer	29
5.3 USO EN INVESTIGACIÓN	29
6. CONCLUSIONES	29
7. BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la técnica PET es ampliamente utilizada en el estudio de diversas patologías. Es una herramienta muy útil en oncología, aunque también en otros campos como la neurología o la cardiología. Para comprender el uso del PET es necesario también saber qué es un radiofármaco y un positrón (Olivas Arroyo, 2016).

1.1 Radiofármacos

Los radiofármacos son medicamentos especiales que al prepararse para su uso terapéutico o diagnóstico contienen uno o más radionúclidos. Este radionúclido emite un determinado tipo de radiación y es el que dirige al radiofármaco al órgano o tejido diana y por ello tiene que tener alta especificidad y selectividad (Olivas Arroyo, 2016).

Las diferentes transformaciones de los núcleos radiactivos dan lugar a distintos tipos de emisiones que son las que determinan su uso. Es por esto por lo que los radiofármacos constituidos por radionúclidos que emiten partículas α (núcleos de helio) o β^- (electrones) se usan en terapia y los que emiten partículas β^+ (positrones) o radiación γ se administran para la realización de pruebas diagnósticas. Los radiofármacos utilizados para la tomografía de emisión de positrones (PET) permiten ver y caracterizar procesos biológicos y moleculares de manera no invasiva. Es por ello por lo que esta prueba permite la detección temprana de procesos patológicos pues los procesos moleculares siempre se producen antes que los anatómicos. Para los pacientes oncológicos, por ejemplo, el PET nos da información importante antes y durante el tratamiento pudiendo de esta forma dar una atención más individualizada a los pacientes (Olivas Arroyo, 2016).

Los radiofármacos que son utilizados para el PET contienen radionúclidos emisores de positrones cuyo origen está en la transformación de un núcleo con exceso de protones lo que provoca la transformación de un protón en un neutrón, lo cual va además acompañado de la emisión de un positrón y un neutrino. Un positrón no es más que un electrón con carga positiva que irá perdiendo energía en sucesivas colisiones y cuando se encuentre prácticamente en reposo será aniquilado con un electrón convirtiéndose ambos en energía (se producen dos fotones) que se emiten en sentido opuesto uno del otro y esto es lo que detecta el tomógrafo (Olivas Arroyo, 2016).

Es importante tener en cuenta las características metabólicas principales de las células tumorales como son el alto consumo de glucosa, el alto consumo de energía para la producción de proteínas y síntesis de ADN para la elección del radiofármaco (Regula et al, 2020).

1.2 Tomografía axial computarizada y PET

La prueba PET se desarrolló en la década de los 70 y en la actualidad la organización mundial de la salud (OMS) recomienda una cobertura de dos equipos PET/CT por cada millón de personas. Es una herramienta muy útil para el diagnóstico de los pacientes, de manera especial en pacientes oncológicos pues ayuda a la individualización del tratamiento para obtener, de esa forma, mayor probabilidad de éxito. Gracias al uso de la técnica PET se pueden disminuir costos generados como consecuencia del uso de tratamientos no efectivos, innecesarios o equivocados (Ávila-Rodríguez et al. n.d.).

El uso conjunto de PET y TAC es muy interesante pues aúna las características de ambas técnicas. Por un lado, el PET nos da información funcional de los tejidos y molecular de los procesos biológicos por el uso de radiofármacos emisores de positrones y, por otra parte, el TAC nos informa de las distintas densidades de los tejidos creando una imagen anatómica de alta resolución. Es por ello por lo que la combinación de ambas técnicas diagnósticas hace que sea un sistema superior al uso del PET o TAC por separado, haciendo que sea más sensible y específico. Este tipo de asociación permite, por ejemplo, la detección precoz de tumores que aún no son visibles solo con TAC (Torres Espallardo, 2017).

El primer prototipo PET/TAC se desarrolló en el año 1998 y se utilizó con fines oncológicos siendo en la actualidad el 95% del uso del mismo para estadificación, diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento. Para el caso del cáncer este tipo de prueba puede detectar pequeñas diferencias en el metabolismo de distintos tejidos estudiados con los radiofármacos utilizados y se observa cómo las células malignas crecen más rápido que las normales. También pueden utilizarse para planificar tratamientos de radioterapia, como guía para facilitar la realización de biopsias y para patologías tanto cardíacas como neurológicas (Torres Espallardo, 2017).

En la prueba PET se inyecta vía intravenosa un isótopo emisor de positrones marcado que se distribuye por todo el cuerpo y llega a los órganos. Se produce una desintegración β^+ y se emite un positrón que luego se aniquila con un electrón de los materiales que forman los tejidos y se forman dos fotones. Estos dos fotones producidos son detectados por el escáner PET y son la base de la imagen de esta modalidad (Torres Espallardo, 2017).

1.3 Funcionamiento PET/TAC

Un escáner PET/TAC se compone fundamentalmente de tres elementos: un escáner PET, un escáner TAC y una camilla para el paciente. El diseño del mismo ha venido influenciado por su aplicación en oncología para la que es necesario que sean de gran apertura, con mucha sensibilidad y resolución (Torres Espallardo, 2017).

Para la realización del mismo, en primer lugar, se realiza una radiografía con el TAC que dura entre 2-10 segundos y sirve para planificar la región que se va a examinar. Después, se realiza un TAC helicoidal planificado que dura entre 30 segundos y 2 minutos y ,posteriormente, se realiza el PET que dura de 5 a 30 minutos (Torres Espallardo 2017).

En un examen PET/TAC se distinguen fundamentalmente dos tipos de imagen, la de baja dosis (BD-TAC) y la de calidad diagnóstica (D-TAC). La imagen del TAC sirve para la localización anatómica y para la corrección de las imágenes PET. Es por ello por lo que si se dispone de un TAC, previo al diagnóstico de PET/TAC, es interesante realizar un BD-TAC para la localización anatómica y corrección del PET (Torres Espallardo, 2017).

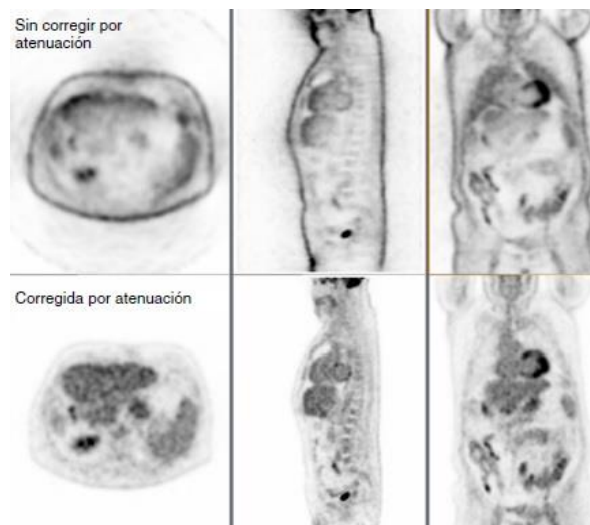


FIGURA 1. Imagen PET sin corregir y corregida por el efecto de la atenuación de la radiación dentro del paciente (Torres Espallardo 2017).

2. OBJETIVOS

Actualmente el cáncer es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo y la técnica PET/TAC es la más utilizada para el diagnóstico y estadificación de las mismas. También es muy empleada para enfermedades neurológicas y cardíacas.

El objetivo que se pretende alcanzar con este trabajo es hacer una revisión de los principales radiofármacos usados para la técnica PET/TAC, así como las patologías principales en las que es usado.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Se procedió a la búsqueda bibliográfica con el fin de recabar información acerca de cómo se realiza una prueba PET, de cuáles son los radiofármacos más utilizados en la prueba, así como las patologías en las que son usados.

3.2 Estrategia de búsqueda

Para la obtención de dicha información se ha recurrido a bases de datos como Scifinder, Pubmed o Scopus y las palabras claves usadas han sido: PET, Cáncer, Linfoma, ⁶⁴Cu PET, radio metales o radiofármacos entre otras.

3.3 Criterios de inclusión

Para la inclusión de los artículos ha sido tenida en cuenta la calidad científica de los mismos, así como que sean de actualidad. En base a esto, la búsqueda se centra en artículos del año 2006 en adelante tanto en inglés como en español. Por ejemplo, para la búsqueda bibliográfica realizada para los artículos relacionados con los radiofármacos se hizo primero una búsqueda general indicando la palabra radiofármaco y, en base a los resultados obtenidos, la búsqueda se centró en los radiofármacos más utilizados. A su vez, cuando se refería a estos radiofármacos también hacía alusiones a las patologías en las que es de utilidad y se han tomado como base para la búsqueda de los artículos relacionadas con las mismas.

3.4 Selección de la información

La búsqueda bibliográfica ha sido realizada de los meses de febrero a abril de 2020. Todos los artículos han sido leídos detalladamente extrayéndose de los mismos toda la información que era relevante para la realización de este trabajo.

3 RADIOFARMACOS MÁS UTILIZADOS EN PET

En base a lo desarrollado anteriormente, a continuación se hará una breve exposición de los radiofármacos más utilizados, así como de sus características fundamentales. Estos radiofármacos se han clasificado como: marcados con isótopos radioactivos no halógenos, marcados mediante isótopos radiactivos halógenos o marcados mediante radio metales (Rangger and Haubner, 2020).

4.1 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON ISOTOPOS RADIOACTIVOS NO HALÓGENO

4.1.1 [¹¹C]- acetato

Se trata del acetato marcado con un átomo de ¹¹C. El acetato es un importante sustrato intermediario pues es usado para la formación de ácidos grasos. En el cuerpo humano el acetato tiene diversos sitios de actuación. Por un lado, las células lo transforman en acetil-CoA y se regula mediante Acetil-CoA sintetasa existiendo dos tipos de esta última en mamíferos: citosólica y mitocondrial. El acetato entrará en la mitocondria y estará regulado por las Acetil CoA mitocondrial y otras enzimas (Regula et al, 2020).

La ruta descrita anteriormente ha sido explotada para su uso en PET con [¹¹C]- Acetato combinado con la tomografía computarizada (TC) cuantificando así el metabolismo oxidativo miocárdico. Hay estudios que demuestran que un aumento en la síntesis de ácidos grasos puede mostrar una mayor correlación con un crecimiento de un tumor temprano y se relaciona también con la progresión de la enfermedad. Encontramos estudios tanto *in vivo* como *in vitro* que nos muestran la relación entre el consumo de [¹¹C]-acetato y la expresión tanto de la ácido graso Sintetasa y Acetil- CoA sintetasa. Un estudio clínico demuestra que la ácido graso sintetasa está sobreexpresada en el cáncer de próstata y se relaciona, por tanto, con la agresividad del tumor pues se produce una acumulación de [¹¹C]-acetato. La inhibición de la ácido graso sintetasa reduce la actividad del tumor y como consecuencia cuando se administra [¹¹C]-acetato disminuye su consumo (Regula et al, 2020).

La obtención del [¹¹C]-acetato se realiza en tres etapas. En primer lugar, se realiza una carboxilación con un reactivo de Grignard como CH₃MgBr o CH₃MgCl. En un ciclotrón se obtiene ¹¹CO₂. La reacción va seguida de una hidrólisis y una purificación. La síntesis

original requiere la extracción con disolventes y es un paso difícil de automatizar y se han usado métodos simplificados para evitar la separación de fases haciendo uso de la extracción en fase sólida. Las nuevas técnicas de carboxilación se basan en la inmovilización del reactivo de Grignard en la superficie interna de varios tubos y esto hace que mejore la producción del mismo. (Le Bars et al, 2006).

El circuito se carga con nitrógeno con una solución de CH_3MgBr . Luego se establece un flujo de nitrógeno y el $^{11}\text{CO}_2$ producido se recupera después de la introducción del reactivo de Grignard. Se utiliza agua y aire para enjuagar el asa y los cartuchos y luego se lava de nuevo con agua antes de eluir con NaCl . Se pone también un flujo de nitrógeno para poder eliminar el ^{11}C -carbonato. La solución ^{11}C -acetato se obtiene después de la neutralización con NaHCO_3 y filtración a través de un filtro millipore y la dilución con solución isotónica salina (Le Bars et al, 2006).

4.1.2 C-MET (L-metil- ^{11}C) metionina

Los aminoácidos son utilizados como vehículos para la síntesis de radiofármacos PET con indicación en oncología pues las células tumorales producen una sobreexpresión de transportadores de aminoácidos, ya que existe un aumento de su utilización para la síntesis de proteínas y polipéptidos necesarios para la proliferación celular que se produce en el crecimiento tumoral (Olivas Arroyo, 2016).

La L-metionina es un aminoácido esencial que se utiliza para sintetizar proteínas y conversión a S-adenil-metionina que se utiliza en numerosas rutas metabólicas. Si hay un aumento de la captación de C-MET es sinónimo del aumento del número de transportadores y de la permeabilidad vascular y como consecuencia un aumento de síntesis de proteínas en el tejido tumoral (Olivas Arroyo, 2016).

Este radiofármaco es utilizado fundamentalmente para tumores cerebrales pues en el tejido cerebral normal hay poca captación de aminoácidos en comparación con un cerebro que tiene un tumor. Sin embargo, y debido a que ^{11}C -MET sufre metabolismo y tiene una vida media corta, se utilizan otros radiofármacos marcados con ^{18}F como la ^{18}F -fluoroetiltirosina (^{18}F -FET) que usan el mismo sistema de transporte (Olivas Arroyo, 2016).

4.2 RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON ISOTOPOS RADIOACTIVOS HALÓGENOS

4.2.1 Flúor

^{18}F es el radioisótopo más utilizado en PET. Por ejemplo, para las masas moleculares pequeñas como ^{18}F -FDG la estrategia de marcado más utilizada es mediante una sustitución nucleofílica. También, en algunos casos, el marcado directo se puede usar mediante una estrategia general para marcado de péptidos con ^{18}F que se basa en el uso de un grupo prostético marcado y usa los diferentes grupos laterales de cada aminoácido. El marcaje con ^{18}F se basa fundamentalmente en alquilación, acilación y amidación (Rangger and Haubner 2020). Un inconveniente que presenta el ^{18}F es que tiene una vida media muy corta presentando por ello ciertas limitaciones en las imágenes de PET (Wu et al, 2016).

La acilación de una función amino en la secuencia peptídica es una forma de añadir un grupo éster activante como si fuese un grupo prostético. En este caso, por ejemplo, tenemos el siguiente derivado: N-succinimidil-4- ^{18}F] fluorobenzoato (^{18}F SFB). Su marcado en tres pasos comienza con la fluoración del 4-N, N, N- trimetilamonio etil benzoato, que sigue con la hidrólisis del etil éster y a continuación, hay una activación usando O-(N-succinimidil)-N, N, N', N'- tetrametilurano tetrafluoroborato (TSTU). Otro grupo prostético para el marcaje de péptidos es el 4-nitrofenil-2- ^{18}F] fluoropropionato que por su carácter alifático es menos lipofílico que el derivado del ácido benzoico. Generalmente, la estrategia de marcado necesita un paso de separación por HPLC para separar el producto final (Rangger and Haubner, 2020).

Hay otras estrategias que se realizan en un paso y se basan en la alta afinidad que tiene el flúor por el boro y la silicona, introduciendo un aceptor fluorado de silicona (SiFA) para así marcar al grupo prostético. Su desventaja principal es que SiFA tiene elevado carácter lipofílico que puede afectar de manera negativa a la farmacocinética de péptidos pequeños (Rangger and Haubner, 2020).

Por otra parte, el marcado de carbohidratos es bastante interesante pues se produce un aumento de la lipofilia que es un requisito importante para una buena farmacocinética. En este sentido, merece la pena hablar del ^{18}F -FDG (fluorodexosiglucosa) (Rangger and

Haubner 2020). Se trata de un radiofármaco análogo de la glucosa que se encuentra marcado con un isotopo radiactivo del flúor (Marcu, Moghaddasi, and Bezak 2018). [^{18}F]FDG puede ser conjugado con péptidos por la vía de formación de oximas (Rangger and Haubner 2020). Es el radiofármaco más utilizado para el PET. También es importante tener en cuenta que no todas las células tumorales consumen ^{18}F -FDG por lo que, en ocasiones, da lugar a falsos negativos. Normalmente, este falso negativo se da en tumores malignos pequeños como el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (Marcu, Moghaddasi, and Bezak 2018). ^{18}F -FDG es capaz también de mostrar la distribución del tumor en cada individuo y también ofrece información sobre el patrón de crecimiento del tumor (Jiang et al, 2020).

También se pueden modificar los carbohidratos con derivados de tiosulfonato, que pueden formar puentes de Cys en la secuencia o una azida derivada de FDG. La quimioselectividad de los grupos tioles radica en la cisteína y es también una vía muy utilizada usando derivados de maleimida como grupo prostético. Esta síntesis es compleja y está descrita en 3 o 4 pasos o puede comenzar con otro grupo prostético que se vincula después a un derivado de maleimida (Rangger and Haubner, 2020).

Otra alternativa interesante es introducir especies de aluminio fluorado (AIF). Se aprovecha la fuerte unión que hay entre el flúor y el aluminio y se produce el marcado por sistemas quelantes (como un marcaje con radio metal) (Rangger and Haubner, 2020).

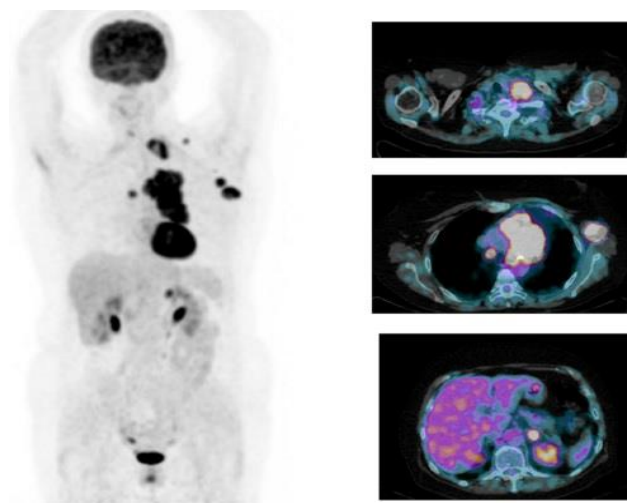


FIGURA 2. Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG de una neoplasia de pulmón (Olivas Arroyo,2016).

4.2.2 Bromo

^{76}Br es un emisor de positrones que puede ser comparado con los positrones usados normalmente para hacer el PET y permite el uso de marcadores que tienen una velocidad más lenta de eliminación del cuerpo. El marcado se hace de manera similar al del yodo usando la sustitución nucleofílica y la tirosina en la secuencia de péptidos. También se utiliza el marcado con un grupo prostético o la sustitución oxidativa (Rangger and Haubner, 2020).

Actualmente, se ha empezado a utilizar un electrón rico en restos de 2,6-dimetoxibenceno y es más fácilmente atacable por ^{76}Br y se activa en posición orto al grupo metoxi y así no es necesario dejar ningún grupo saliente. De este modo, N-succinimidil-2,6-dimetoxibenzoato se puede usar para marcado directo mediante una pre-conjugación o como un marcado con un grupo prostético ^{76}Br para marcado indirecto (Rangger and Haubner, 2020).

4.2.3 Yodo

Existe una gran variedad de radioisótopos del Yodo. Encontramos el ^{125}I que se utiliza para estudios preclínicos, ^{123}I para tomografía para emisión de un solo fotón, el ^{124}I para PET y el ^{131}I con fines terapéuticos. La forma más sencilla de marcar estos péptidos es mediante una sustitución electrofílica en los protones activados en posición 2 y 5 del anillo de fenol del resto de tirosina de la secuencia peptídica. Tras dicha sustitución, el yodo se habría oxidado a catión yodo (I^+). Existen varias formas para la oxidación siendo la más típica la llevada a cabo con cloramina T, unida a una resina o Iodogen. Los dos últimos métodos tienen como ventaja que en condiciones de marcado estándar la separación del reactivo insoluble es sencilla. Un problema sería que la oxidación fuese sensible a cisteína y metionina o histidina. En este caso encontramos diferentes opciones (Rangger and Haubner, 2020):

- Separación de especies I^+ del reactivo oxidante antes de la incubación con el péptido (Rangger and Haubner, 2020).

- Uso de peroxidases para la oxidación, que es un reactivo oxidante más suave. Esta presenta como desventaja fundamental que la propia enzima puede marcarse y habría que separar posteriormente el péptido radiomarcado de la proteína) (Rangger and Haubner, 2020).
- Marcado con un grupo prostético. El grupo prostético más utilizado es N-succinimidil-3-(4-hidroxifenil) propionato (Rangger and Haubner, 2020).

4.3 RADIOMETALES

4.3.1 Cobre

Las características de descomposición del ^{64}Cu permiten tanto la obtención de imágenes de PET como la radioterapia dirigida. Su vida media, que es larga, permite que el uso de péptidos y proteínas especiales tengan un tiempo de circulación más prolongado en combinación con PET. El Cobre existe en distintos estados de oxidación y para este caso el más indicado es el Cobre (II) pues sus complejos son una buena opción para la investigación de radiofarmacia clínica. Cobre (II) es un metal que se coordina mejor con aminas, iminas y ligandos bidentados como bipyridina (Rangger and Haubner, 2020).

Los quelatos de ^{64}Cu presentan ciertas limitaciones pues su preparación se hace bajo condiciones agresivas y se puede producir una disociación prematura del complejo *in vivo* (Wu et al, 2016).

Una forma de que tenga estabilidad metabólica se centra en puentes cruzados de agentes macrocíclicos quelantes. El más usado es el 4,11-bis (carboximetil)-1, 4, 8, 11-tetraazabicyclo [6.6.2] hexadecano (CB-TE2A). Una desventaja que presenta este quelante es que tiene unas condiciones difíciles de marcado por lo que solo es adecuado para péptidos no lábiles. Encontramos también una variante para las condiciones de marcado como es la introducción de un grupo propilen en vez de los puentes cruzados de etileno o usar un fosfonato en vez de un carboxilato (Rangger and Haubner, 2020).

4.3.2 Galio

^{68}Ga fue el radiometal usado en los años 60 para los experimentos en la primera cámara de positrones. Fue años más tarde cuando se comenzó a utilizar en medicina nuclear y es uno de los radiometales más utilizados en el PET. El gran éxito de ^{68}Ga para el PET radica en dos factores (Brandt et al. 2018):

- Disponibilidad del radionúcleido
- Desarrollo de buenos radiomarcadores para su uso clínico (Brandt et al, 2018).

Actualmente se han publicado varios estudios con ^{68}Ga como radiofármaco usado para diferentes estudios clínicos. Ha sido usado, por ejemplo, como radiomarcador para la obtención de imágenes de receptores como integrinas, el receptor del péptido liberador de gastrina o el factor de crecimiento endotelial. La fuente principal de ^{68}Ga proviene de los generadores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. ^{68}Ga se genera continuamente por la descomposición de su predecesor de vida media más larga que es ^{68}Ge (Brandt et al, 2018).

Desde el punto de vista de la química, $^{68}\text{Ga}^{3+}$ es un radiometal que preferiblemente utiliza ligandos de oxígeno y nitrógeno para la formación de complejos. De esta forma, el radiomarcados con ^{68}Ga se puede lograr usando quelantes que pueden ser cíclicos o acíclicos. (Brandt et al, 2018).

Encontramos, por un lado, los quelatos acíclicos como son: DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético), desferroxiamina (DFO) o HBED-CC (N,N'-bis[2-hidroxi-5-(carboxietil)bencil] etilendiamina-n,n' ácido diacético) (Rangger and Haubner 2020). Por otra parte, encontramos los cíclicos como son: DOTA (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) y NOTA (1,4,7-triazaciclononano-N,N',N''- ácido triacético) (Brandt et al, 2018).

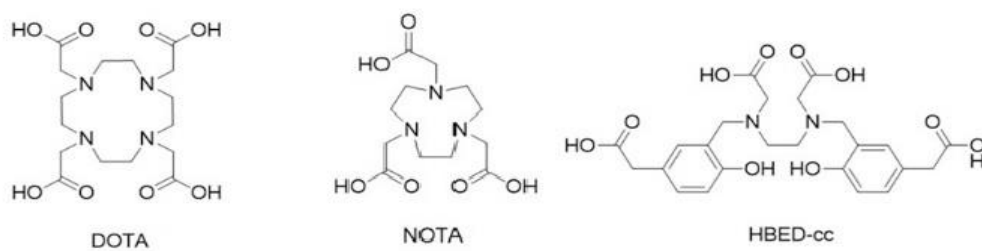


FIGURA 3 (Brandt et al, 2018).

4.3.3 Zirconio

El zirconio es un metal de transición. Su desarrollo está enfocado en su uso en inmuno-PET y se introduce una variedad de ^{89}Zr con anticuerpos marcados como $[^{89}\text{Zr}] \text{Zr}$ -trastuzumab, $[^{89}\text{Zr}] \text{Zr}$ -cetuximab y $[^{89}\text{Zr}] \text{Zr}$ -bevacizumab. El sistema quelante está

basado en DFO (deferroxamina) y se conjuga con Zr^{4+} a través de tres restos de hidroxiamato. Aunque el Zr^{4+} sea bueno, el complejo octa-coordinado con DFO no es el mejor sistema quelante. A pesar de esa desventaja se han desarrollado algunos quelantes bifuncionales basados en DFO. Podemos dividirlos en dos grupos (Rangger and Haubner, 2020):

- Unión aleatoria en la función amino de los restos de lisina.
- Unión de derivados a través de grupos tioles.

5. USOS DE LA TÉCNICA PET

A continuación, se hará una breve reseña de las patologías en las que el PET es de utilidad, así como una descripción de las principales características a tener en cuenta en cada una de ellas haciendo énfasis en los radiofármacos empleados.

5.1 PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS

5.1.1 Cáncer de próstata

Es una de las enfermedades más comunes en el hombre. Presenta una mortalidad de un 27 %. Para monitorizar a pacientes con un tumor de bajo riesgo se mide el nivel de antígeno prostático específico sérico, realización de biopsias de próstata e imágenes de resonancia magnética. La resonancia magnética reduce el riesgo de sobre diagnóstico y es una prueba con alta capacidad predictiva en este tipo de cáncer (Regula et al. 2020).

En la actualidad se utiliza mucho el PET, siendo esta también una técnica poco invasiva. En el caso del cáncer de próstata se utiliza [^{11}C]-acetato. El paciente tiene que guardar seis horas de ayuno para así evitar influencia de la comida ingerida. El [^{11}C]-acetato se administra vía intravenosa y se realiza usando un GE Discovery ST16 scanner (Regula et al, 2020).

El tipo de modelo que utiliza ^{11}C -acetato es un modelo monocompartmental. De esta forma, se explica como el ^{11}C -acetato se transporta a través de la membrana celular y una parte de la misma sufre metabolismo oxidativo cuando entra en el ciclo de Krebs y el resto se agrega al metabolismo intracelular y se usa en el metabolismo anabólico (Regula et al. 2020). El modelo mono-compartmental es tal y como vemos en la imagen abajo expuesta. Encontramos los parámetros k_1 , k_2 y V_T . k_1 indica el transporte de ^{11}C -acetato hacia la próstata y k_2 refleja el metabolismo oxidativo. V_T refleja el volumen de ^{11}C - acetato distribuido en el tejido prostático y que se usa para el metabolismo anabólico (Regula et al, 2020).

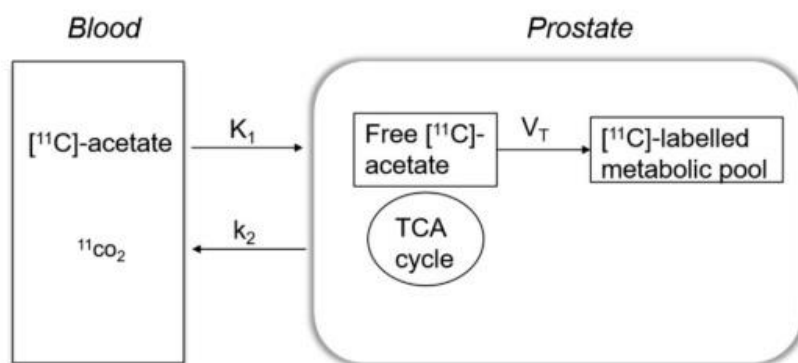


FIGURA 4 (Regula et al, 2020).

5.1.2 Linfoma de Hodgkin

El estudio de la eficacia del tratamiento es muy importante en este tipo de cáncer para así valorar la duración y la intensidad de la quimioterapia y determinar si sería necesario el uso de radioterapia. Es por ello por lo que se utiliza el PET con el radiofármaco ^{18}F -FDG]. Para este tipo de estudio los pacientes deben estar en posición supina y se utiliza un escáner multidetector de tomografía computarizada. El contraste radiológico se administra vía intravenosa. Es muy importante que el paciente esté al menos 4 horas en ayunas antes de la realización de esta prueba y el nivel de glucosa en sangre debe ser menor de 140 mg/L antes de la administración del radiofármaco (^{18}F -FDG). La administración del radiofármaco va en función del peso del paciente. Se administran 3MBq por kg de peso. Una vez administrado el radiofármaco hay que esperar una hora para hacer la prueba para asegurar que el radiofármaco ha llegado a todo el cuerpo (Reinert et al. n.d.).

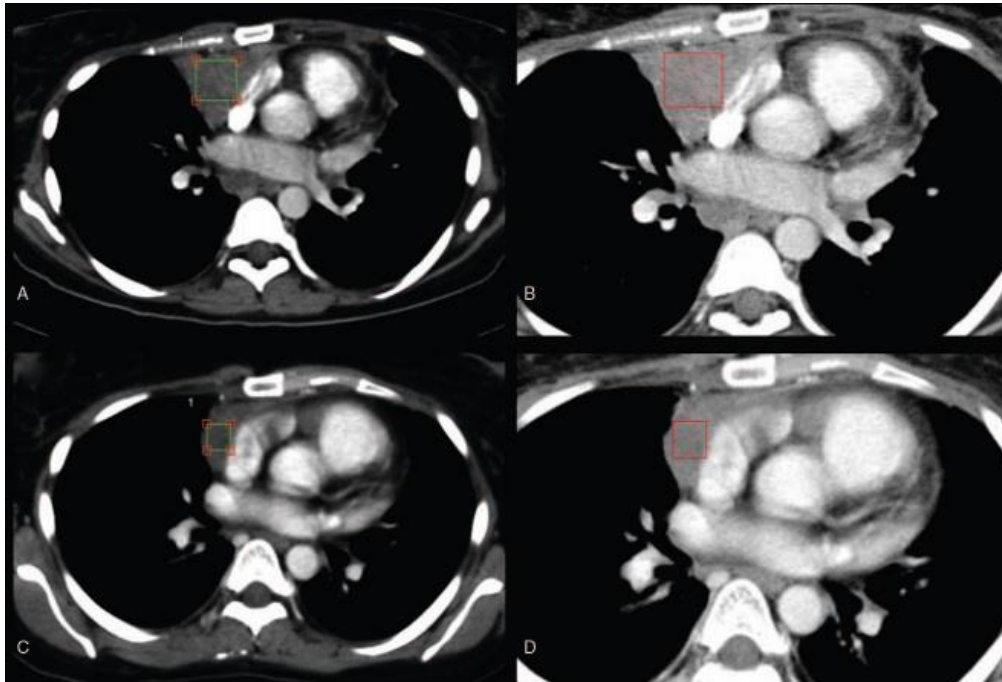


Figura 5. Linfoma de Hodgkin en el mediastino anterior (Reinert et al. n.d.)

5.1.3 Linfoma mediastínico primario de células B grandes

Constituye entre el 2-4 % de los linfomas No- Hodgkin en los Estados Unidos. A estos pacientes se les trata con la terapia R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona). A estos pacientes se les realiza un PET previo antes del comienzo del tratamiento y se le hace otro estudio PET/CT 35 días después del último ciclo de quimio con terapia R-CHOP (Lontos 2016). Para la realización de este PET se utiliza (^{18}F -FDG) (Melani et al, 2018).

5.1.4 Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)

Es uno de los linfomas más comunes en la mujer adulta y supone el 37% de los linfomas No Hodgkin en los Estados Unidos. Al igual que el linfoma expuesto anteriormente también es tratado con la terapia R-CHOP. Esta terapia cura aproximadamente un 50% de los pacientes. Los casos de recaída tienen peor pronóstico y requieren intervención médica. En estadios tempranos el linfoma se infiltra en los tejidos linfáticos. Para encontrar la naturaleza del linfoma se utilizan técnicas de imagen como el PET asociado a tomografía computarizada (CT) y resonancia magnética (Tang et al, 2017).

El PET se realiza con (^{18}F -FDG) pues al tener este tipo de linfoma una rápida proliferación se consume mucha cantidad de glucosa y, como consecuencia, se absorbe gran cantidad de (^{18}F -FDG). Hay que tener en cuenta que la fiabilidad del PET con (^{18}F -FDG) se puede

ver afectada porque hay otros tejidos que consumen mucha cantidad de glucosa. Un ejemplo puede ser los nódulos linfáticos inflamados pues son ricos en células del sistema inmune con alta capacidad para captar (^{18}F -FDG) y puede producir una señal elevada dando, como consecuencia, un falso positivo en el diagnóstico de la enfermedad (Tang et al, 2017).

5.1.5 Linfoma de pulmón

El linfoma primario de pulmón es una patología muy rara que representa el 10% de los linfomas No-Hodgkin y el 0,4% de todos los linfomas. Para realizar el estudio de esta patología recurrimos al PET que se realiza con (^{18}F -FDG) y se acopla a tomografía computarizada (CT). El linfoma de pulmón puede afectar solo al parénquima pulmonar con o sin afectación de los nódulos linfáticos. El tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) se correlaciona con el linfoma primario de pulmón y también puede relacionarse con el linfoma de células B difusas (Singhal, Chandra, and Seth, 2019).

En el linfoma de pulmón, por ejemplo, encontramos un caso en el que un paciente presentó disnea y fue atendido en el hospital. El paciente presenta una enfermedad parenquimática severa y se sospecha que pueda ser un linfoma. Se le realizó un PET/CT. Se le administra vía intravenosa el radiofármaco teniendo en cuenta que el paciente lleva 14 horas en ayunas y el nivel de glucosa en sangre es de 108 mg/dl. Las imágenes obtenidas con el radiofármaco (^{18}F -FDG) en PET no demostraron nada, pero la afectación grave de ambos pulmones y su acumulación de FDG en las lesiones verificaron el diagnóstico de linfoma primario de pulmón de células B (Linfoma MALT). El linfoma MALT es una patología que puede tener una regresión de forma espontánea, pero, sin embargo, el tipo de células B difusas es muy agresivo (Singhal, Chandra, and Seth, 2019).

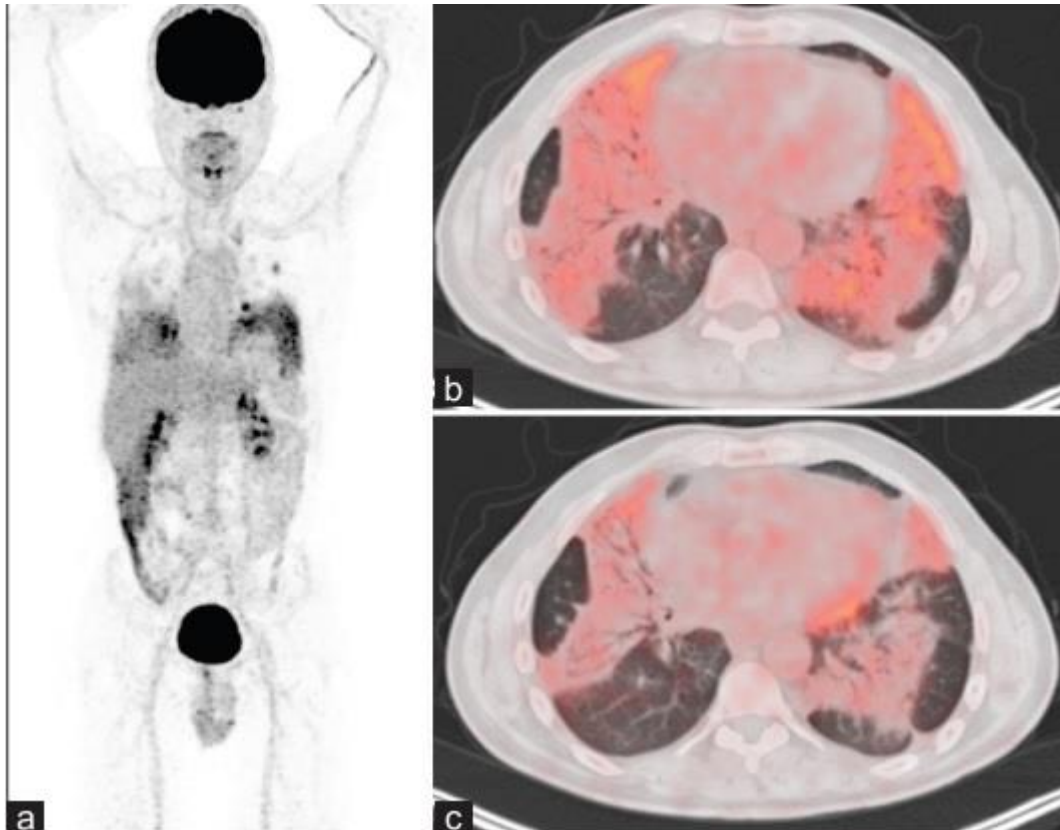


Figura 6. Linfoma de pulmón. En la imagen A se observa una acumulación de actividad en ambos pulmones. En la imagen B se observa una imagen transversal de ambos pulmones y pueden verse lesiones hipermetabólicas en color rojo. En la imagen C se observa la mejoría tras dos meses de tratamiento (Singhal, Chandra, and Seth, 2019).

5.1.6 Cáncer de ovario

Representa el 3% de todos los cánceres en mujeres. Este tipo de patología puede curarse cuando se diagnostica en un estadio precoz. Sin embargo, al no existir un test adecuado para la detección de este tumor la mayoría se han diagnosticado en estadios ya avanzados y, por ello, la tasa de supervivencia es muy baja. En este tipo de patología es útil estudiar los niveles de CA125 pues un nivel elevado de la misma determina la existencia de patología. Sin embargo, unos niveles normales de CA125 tampoco son sinónimo de ausencia de patología recurrente (Evangelista et al, 2015). La molécula CA125 es una glicoproteína de elevado peso molecular que se encuentra a nivel extracelular y es el lugar donde se unen los anticuerpos OC125 y M11 que son los anticuerpos usados para la detección de CA125 (Martínez and Olgúin, 2016).

Se ha demostrado que un PET/CT hecho con (^{18}F -FDG) es bueno para el diagnóstico de las recurrencias de forma precoz incluso cuando los niveles de CA125 son normales o están muy poco elevados. Para la realización de esta prueba se utiliza un scanner

acoplado a un software de alta definición. Es importante tener 6 horas de ayuno antes de la prueba. Se administra (^{18}F -FDG) en función de peso del paciente y tiene que esperar 60 minutos para poder realizarse la prueba. El aumento de captación de FDG fuera de los lugares fisiológicos puede dar lugar a una prueba positiva. Sin embargo, la ausencia de captación de FDG fuera del corazón, estómago, vejiga o riñón dan una prueba negativa (Evangelista et al, 2015).

5.1.7 Linfoma anaplásico de células grandes

Es un subtipo poco común de linfoma No-hodgkin. Se conoce por las siglas ALCL. La frecuencia con la que encontramos esta enfermedad varía en función de la geografía, siendo Asia de los lugares más afectados y en América y Europa poco frecuente. Existen dos subtipos de ALCL en función de la enzima linfoma anaplásica quinasa: por un lado, tenemos ALK positiva y, por otro lado, ALK negativa. ALK positiva en ALCL se asocia con translocaciones y esta responde mejor a los tratamientos y tiene un mejor pronóstico. Sin embargo, ALK negativa en ALCL tiene peor pronóstico y responde peor a los tratamientos (Jiang et al, 2020).

En este caso el PET/CT realizado con ^{18}F -FDG es una técnica muy importante pues sirve para estadificar la enfermedad, para evaluar la respuesta del tratamiento y para su pronóstico (Jiang et al, 2020).

Para la realización de este estudio se tomaron imágenes de PET/CT de 50 pacientes que presentaban la patología para ver cómo se ven las imágenes. Para ello también se tomaron imágenes de 50 pacientes que presentan DLBCL que es otro subtipo de linfoma mucho más frecuente que se toma como grupo control para, de esa forma, poder comparar las diferencias entre ambos tipos (Jiang et al, 2020).

Se tomaron 50 pacientes con la patología ALCL confirmada con un estudio histopatológico y se le realizó un estudio con ^{18}F -FDG PET/CT para la estadificación de la enfermedad entre noviembre de 2005 hasta abril de 2018. Si el paciente había recibido terapia antitumoral, tenía una diabetes descontrolada u otras patologías, quedaban excluidos del estudio. Las imágenes ^{18}F -FDG PET/CT fueron revisadas con especial interés en la captación del radiofármaco y su distribución. Para poder diferenciar estas imágenes de aquellas de un paciente que padece DLBCL se tomó como grupo control las

imágenes de 50 pacientes a los que se realizó una prueba de imagen entre julio de 2017 y septiembre de 2018 (Jiang et al, 2020).

Para la realización de la prueba fue imprescindible que los pacientes tuviesen 5 horas de ayuno antes de la realización de la misma y el nivel de glucosa fuese menor de 200 mg/dl. Una vez inyectado el radiofármaco hubo que esperar 60 minutos para poder realizar la prueba. Las lesiones que tuviesen un aumento anormal de captación de ^{18}F -FDG especialmente en el arco aórtico se consideraron positivo (Jiang et al, 2020).

5.1.8 Cáncer colorrectal

Es una de las patologías más frecuentes en cuanto a neoplasias siendo el tercer cáncer más frecuente en hombres después del de próstata y de pulmón, y el segundo en mujeres después del cáncer de mama. Normalmente, el uso del PET en esta patología no está recomendado para el diagnóstico inicial y estadiaje del cáncer pues a pesar de tener elevada sensibilidad tiene baja especificidad pues puede dar falsos positivo, ya que puede existir absorción en las zonas de inflamación postquirúrgicas. Es por ello por lo que la principal aplicación del PET en este tipo de patología es la reestadificación de la enfermedad y la detección de metástasis (Quiroz Castro, 2009).

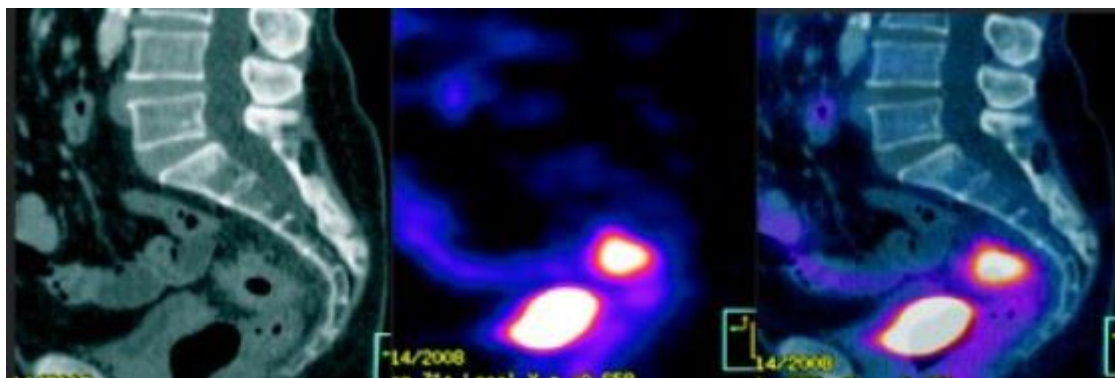


Figura 7. Paciente femenina que muestra un engrosamiento focal de la pared del recto cercana al margen anal (Quiroz Castro, 2009).

5.1.9 Melanoma maligno cutáneo

Es una de las neoplasias más agresivas y letales. El pronóstico disminuye notablemente cuanto mayor es el estadio, por lo que la estadificación es indispensable para el tratamiento y valoración de la sobrevida (Serna-Macías et al, 2012).

El radiofármaco usado fundamentalmente para el diagnóstico de esta patología es la ^{18}F -FDG y se produce una acumulación de FDG en las células tumorales de melanoma que es incluso mayor que en la de otro tumores. El grado de captación se relaciona con

la viabilidad tumoral y la proliferación celular. El PET es especialmente sensible para la evaluación de los estadios III y IV mientras que para los estadios I y II no lo es tanto.(Serna-Macías et al, 2012).

5.1.10 Cáncer de esófago

Es una patología que se presenta normalmente con estadio avanzado y tiene mal pronóstico y elevada mortalidad. Es más común en hombres que en mujeres y puede estar asociada con obesidad, tabaco y alcohol. Es un tipo de cáncer muy agresivo, invade localmente y después se extiende a los ganglios linfáticos y posteriormente, da metástasis distantes (Martí Samper, 2016).

Para esta patología se utiliza mucho el radiofármaco ^{18}F -FDG y es fundamental pues tiene elevada capacidad para detectar posibles afectaciones en los ganglios o metástasis. Además, es fundamental para la estadificación de la patología, evaluación del pronóstico y planificación del tratamiento. El PET presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90% para la evaluación de metástasis a distancia (Martí Samper, 2016).

5.2 OTRAS PATOLOGIAS

5.2.1 Patologías cardíacas

El PET actualmente está siendo muy usado en este tipo de patologías. Una de las aplicaciones principales es la evaluación de la perfusión miocárdica, aunque debido a su elevado costo o a la limitada disponibilidad de los radiofármacos PET existentes, la SPECT es la técnica más utilizada. Sin embargo, es esperable que un periodo corto-medio de tiempo se utilice más el PET pues se están desarrollando numerosos radiofármacos marcados con ^{18}F y se ganaría en sensibilidad y exactitud (Olivas Arroyo, 2016).

Otras de las aplicaciones en cardiología es la evaluación de la viabilidad miocárdica con ^{18}F -FDG pues al ser un marcador del metabolismo nos permite saber si capta o no el radiofármaco (Olivas Arroyo, 2016).

Por último, también es útil para estudiar procesos infecciosos o inflamatorios. Se puede diagnosticar la infección de un dispositivo cardiaco o de una prótesis valvular para saber así su localización y su alcance. En cuanto a los procesos infecciosos es interesante para el estudio de la sarcoidosis para poder instaurar en la mayor brevedad posible un

tratamiento con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad causada por esta patología. En ambos casos es muy utilizado el ^{18}F -FDG (Olivas Arroyo, 2016).

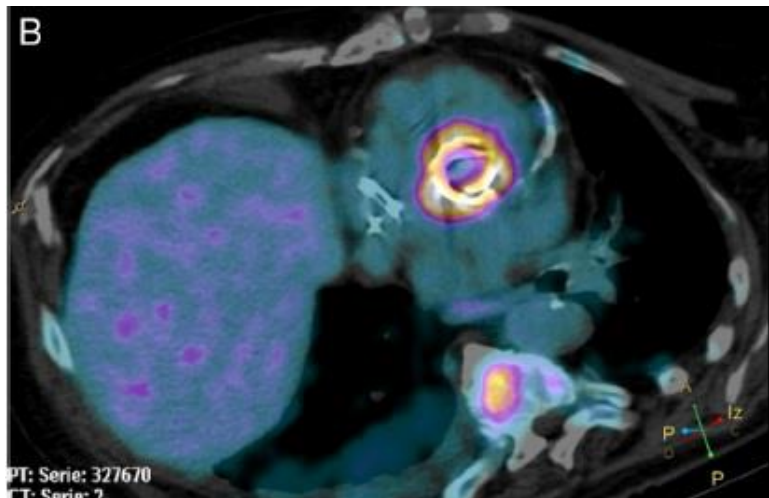


FIGURA 8. PET/TC corte axial de una mujer con sospecha de endocarditis de válvula mitral (Olivas Arroyo, 2016).

5.2.2 Patologías neurológicas

Está en auge el uso del PET en estas patologías pues se pueden evaluar de manera no invasiva diferentes dianas como los transportadores, enzimas extracelulares y macromoléculas intracelulares. El radiofármaco utilizado para las patologías neurológicas debe ser de bajo peso molecular, neutro y lipófilo para poder, de esta forma, atravesar la barrera hematoencefálica por difusión pasiva, debe tener una alta captación inicial y gran selectividad y afinidad por su diana. En base a esto, el radiofármaco más utilizado es el ^{18}F -FDG. (Olivas Arroyo, 2016).

5.2.2.1 Encefalitis

El PET es muy utilizado para el diagnóstico diferencial de la encefalitis. Las encefalitis autoinmunes son enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central que median contra anticuerpos de los neurotransmisores o contra proteínas de la superficie neuronal. El PET en este tipo de pacientes ha sido muy importante para así realizar el diagnóstico diferencial, seguimiento, evaluación de la terapia y el pronóstico del paciente (Ávila-rodríguez et al. n.d.). El radiofármaco ideal para este tipo de imágenes debe ser de bajo peso molecular, neutro y lipófilo para así poder atravesar la barrera hematoencefálica, tener alta captación y rápido aclaramiento y tiene alta afinidad y selectividad por su diana. En base a esta descripción se puede decir que el radiofármaco más utilizado es el ^{18}F -FDG (Olivas Arroyo, 2016).

5.2.2.2 Epilepsia

La epilepsia se caracteriza por presentar una anomalía funcional en la corteza cerebral a veces indetectables por métodos tradicionales como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). El PET en este tipo de patologías es fundamental pues proporciona una traducción funcional de la lesión morfológica y puede indagar en otras áreas epileptógenas temporales y extratemporales no visibles por métodos tradicionales (David, 2013).

En la epilepsia la zona de la corteza que produce descargas eléctricas patológicas suele presentar en el PET una disminución de la captación de glucosa respecto a la corteza cerebral normal que consume altas cantidades de glucosa (David, 2013).

En el caso de la epilepsia, el radiofármaco utilizado es ^{18}F -FDG aunque este podría sobreestimar el tamaño real del foco epileptógeno real mostrando, además, áreas en la que hay menos metabolismo que no son áreas patológicas (David, 2013).

Para la realización del estudio en este tipo de paciente este debe estar en ayunas al menos cuatro horas antes de la realización del estudio y debe tener restricción de alimentos con cafeína y tabaco desde al menos un día antes. Para la realización del PET, en este caso, no es necesario suspender el tratamiento con los antiepilépticos habituales (David, 2013).

Durante la fase de captación cerebral el paciente debe descansar en una habitación silenciosa y sin mucha luz. Cuando ha pasado entre 30 y 45 minutos al paciente se le traslada al PET para la realización del mismo. Cuando se realiza es importante que el paciente este inmóvil entre 10-20 minutos (David, 2013).

Cuando se ha realizado el estudio se observa como la corteza cerebral y los núcleos de la base normales presentan elevada captación de glucosa. El cerebelo suele mostrar menos captación y además puede estar más disminuida en pacientes que toman antiepilépticos. Las cortezas cerebrales disfuncionales presentan menor consumo de glucosa que aquellas que son normales. Los focos epileptógenos se ven como cortezas cerebrales hipocaptantes (David, 2013).

5.2.2.3 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer se inicia con la pérdida de neuronas de la corteza entorrinal, el hipocampo y, posteriormente, parietal y frontal. A esto se añade que hay una actividad neuronal aberrante con sobreestimulación de áreas neurales específicas que pueden generar convulsiones (Jiménez and Criales n.d.)

En la actualidad está en investigación el uso de la técnica PET para el diagnóstico de esta enfermedad. Mediante la técnica PET podemos obtener los biomarcadores de depósito amiloide y de neurodegeneración. Como el uso de la técnica PET es insuficiente, se complementa con el estudio de diferentes proteínas como son la proteína Tau total, la proteína Tau fosforilada y la determinación del péptido $A\beta_{1-42}$ en el líquido cefalorraquídeo (Rubí et al, 2018).

5.3 USO EN INVESTIGACIÓN

Una de las principales aplicaciones del PET es la investigación biomédica en los seres humanos pues con los trazadores radioactivos podemos cuantificar *in vivo* diferentes fenómenos de la fisiología celular. Además, la técnica PET permite la obtención de imágenes de farmacocinética y farmacodinamia de diferentes drogas y fármacos (Carranza Pelegrina et al, 2005).

La técnica PET es muy útil en el diseño y desarrollo de nuevo fármacos y se aplica a los ensayos de fases I y II e incluso fases III y IV (Carranza Pelegrina et al, 2005).

6. CONCLUSIONES

Como puntos a destacar en esta revisión hay que tener en cuenta que el PET es una técnica poco invasiva que utiliza radiofármacos para su realización.

Se pueden destacar las siguientes características con respecto a los radiofármacos más utilizados:

1. Los estudios prueban que [^{11}C]-acetato es un radiofármaco bueno para el estudio de enfermedades en primeros estadios, así como para enfermedades recurrentes después del primer tratamiento (Regula et al, 2020).
2. C-MET se utiliza fundamentalmente para tumores cerebrales pero debido a su corta vida media están siendo usados otros con ^{18}F que utilizan el mismo sistema de transporte.

3. ^{18}F -FDG PET/ CT (tomografía computarizada) está muy extendido para el diagnóstico del linfoma.
4. ^{76}Br presenta como ventaja que tiene una mayor vida media y es interesante como alternativa para algunas aplicaciones, aunque es un radiocatabolito fuerte que se elimina de forma lenta y que se distribuye en el espacio extracelular.(Rangger and Haubner, 2020)
5. El yodo presenta numerosos isótopos siendo el ^{134}I el utilizado para la realización el PET.
6. Con respecto al ^{64}Cu se llega a la conclusión con estudios realizados que los derivados que no presentan puentes cruzados son mejores para la formación del radiofármaco (Rangger and Haubner, 2020).
7. ^{68}Ga fue el primer radio metal usado en la primera cámara de positrones y es usado para diferentes estudios clínicos
8. El zirconio se utiliza fundamentalmente en PET.

Con respecto a las patologías en las que es utilizado cabe destacar que las enfermedades neoplásicas son en las que más aplicación tiene esta prueba diagnóstica siendo también utilizado en patologías cardiacas y en patologías neurológicas.

7. BIBLIOGRAFIA

- Ávila-Rodríguez, Miguel Ángel et al. “Estado Actual y Perspectivas de La Imagen Molecular PET En México Imagen Molecular PET y Radiofármacos.” : 436–44.
- Brandt, Marie et al. 2018. “An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals.” *Journal of Nuclear Medicine* 59(10): 1500–1506.
- Carranza Pelegrina, Daniela et al. 2005. “Posibilidades Diagnósticas de La Tomografía Por Emisión de Positrones (PET): Aplicaciones En La Patología Oncológica Bucal y Maxilofacial.” *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* 10(4): 331–42.
- David, Ladrón De Guevara. 2013. “Rol Del PET/CT En Epilepsia.” *Revista Médica Clínica Las Condes* 24(6): 973–77.
- Evangelista, Laura et al. 2015. “Diagnostic and Prognostic Evaluation of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/ Computed Tomography and Its Correlation with Serum Cancer Antigen-125 (CA125) in a Large Cohort of

- Ovarian Cancer Patients.” *Journal of the Turkish German Gynecology Association* 16(3): 137–44.
- Jiang, Yanping et al. 2020. “18F-FDG PET/CT Imaging Findings in Anaplastic Large Cell Lymphoma, a Rare Subtype of Lymphoma.” *Cancer Imaging* 20(1): 1–9.
 - Jiménez, Diana Susana, and José Luis Criales. “¿Un Camino Sin Señal? Alzheimer La Enfermedad Del Siglo, Hallazgos Por Imagen En Pet-Ct.” : 4394–4402.
 - Le Bars, D., M. Malleval, F. Bonnefoi, and C. Tourvieille. 2006. “Simple Synthesis of [1-11C]Acetate.” *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 49(3): 263–67.
 - Lontos, K. 2016. “PET/CT in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Responding to Rituximab-CHOP.” *Leukemia* 30(8): 1799–1800.
 - Marcu, Loredana Gabriela, Leyla Moghaddasi, and Eva Bezak. 2018. “Imaging of Tumor Characteristics and Molecular Pathways With PET: Developments Over the Last Decade Toward Personalized Cancer Therapy.” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 102(4): 1165–82.
 - Martí Samper, Alejandro. 2016. “PET/CT Con F18-FDG Estadificación Inicial En Paciente Con Cáncer de Esófago.” *Revista Colombiana de Cancerología* 20(3): 141–45.
 - Martínez, Elena, and Alberto Olgúin. 2016. “Asociación de Los Tumores de Ovario Con El CA-125 Association of Ovarian Tumors with CA-125.” *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 54(3): 230–37. <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/ims163b.pdf>.
 - Melani, Christopher et al. 2018. “End-of-Treatment and Serial PET Imaging in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Following Dose-Adjusted EPOCH-R: A Paradigm Shift in Clinical Decision Making.” *Haematologica* 103(8): 1337–44.
 - Olivas Arroyo, C. 2016. “Radiofármacos Utilizados En La Tomografía Por Emisión de Positrones: Presente y Perspectivas de Futuro.” *Radiología* 58(6): 468–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.07.003>.
 - Quiroz Castro, Oscar. 2009. “Imagen En El Cáncer Colorrectal Con Énfasis En PET/CT.” *Anales de Radiología, México* 8(3): 247–55.
 - Rangger, Christine, and Roland Haubner. 2020. “Radiolabelled Peptides for

- Positron Emission Tomography and Endoradiotherapy in Oncology.” *Pharmaceuticals* 13(2).
- Regula, Naresh et al. 2020. “Carbon Flux as a Measure of Prostate Cancer Aggressiveness: [11C]-Acetate PET/CT.” *International Journal of Medical Sciences* 17(2): 214–23.
 - Reinert, Christian Philipp et al. “Lymphoma.” : 1–8.
 - Rubí, S. et al. 2018. “Concordance between Brain 18F-FDG PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Diagnosing Alzheimer’s Disease.” *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 37(1): 3–8.
 - Serna-Macías, José Antonio et al. 2012. “Melanoma Maligno Cutaáneo. El Rol Del PET-CT.” *Gaceta Mexicana de Oncologia* 11(2): 104–12.
 - Singhal, Abhinav, Bangkim Chandra, and Sandeep Seth. 2019. “Home | About IJNM | Search | Current Issue | Past Issues | Instructions | Ahead of Print | Online Submission | Login Editorial Board | Subscribe | Advertise | Contact.” (4): 359–62.
 - Tang, Jun et al. 2017. “Targeted PET Imaging Strategy to Differentiate Malignant from Inflamed Lymph Nodes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114(36): E7441–49.
 - Torres Espallardo, I. 2017. “PET/CT: Underlying Physics, Instrumentation, and Advances.” *Radiologia* 59(5): 431–45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.10.010>.
 - Wu, Ningjie et al. 2016. “Promising Bifunctional Chelators for Copper 64-PET Imaging: Practical ⁶⁴Cu Radiolabeling and High in Vitro and in Vivo Complex Stability.” *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 21(2): 177–84.

