

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**VALOR DIAGNÓSTICO DEL SPECT CON <sup>99m</sup>Tc-  
EDDA/HYNIC-iPSMA EN LA DETECCIÓN DE  
NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS  
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

TESIS QUE PRESENTA  
**DRA. PAOLA VALLEJO ARMENTA**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E  
IMAGENOLÓGÍA MOLECULAR**

ASESOR DE TESIS  
**DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2019.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

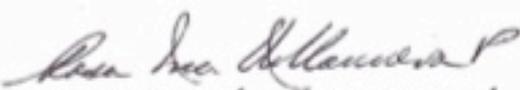
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

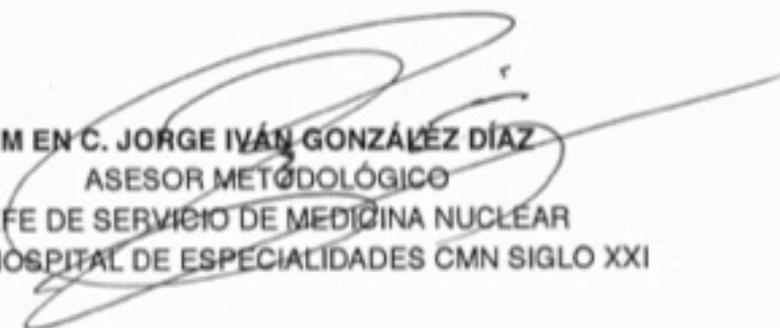
**TÍTULO DE LA TESIS:  
VALOR DIAGNÓSTICO DEL SPECT CON <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-IPSMA EN LA  
DETECCIÓN DE NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS DEL  
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

  
**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



  
**DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI**  
TUTOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
**M EN C. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**  
ASESOR METODOLÓGICO  
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Lunes, 29 de julio de 2019**

Dr. JUAN SOTO ANDONAEGUI

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **VALOR DIAGNÓSTICO DEL SPECT CON 99mTc-EDDA/HYNIC-IP SMA EN LA DETECCIÓN DE SITIOS DE NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-192

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD SOCIAL



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 36018.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 17 de julio de 2019

Dr. JUAN SOTO ANDONAEGUI

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título VALOR DIAGNÓSTICO DEL SPECT CON 99mTc-EDDA/HYNIC-IPSMa EN LA DETECCIÓN DE SITIOS DE NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional  
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dra. Sue Cynthia Gómez Cortés  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

[Imprimir](#)

**DATOS DEL ALUMNO (AUTOR)**

Apellido paterno	Vallejo
Apellido materno	Armenta
Nombre (s)	Paola
Teléfono	(044) 5587949391
Correo electrónico	<a href="mailto:paovallejoarmenta@gmail.com">paovallejoarmenta@gmail.com</a>
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano Especialista en Medicina Nuclear e Imagenología Molecular
No. de cuenta	30820535-6

**DATOS DE LOS ASESORES**

Apellido paterno	Soto
Apellido materno	Andonaegui
Nombre (s)	Juan
Teléfono	(044) 5543409711
Correo electrónico	<a href="mailto:nucleardr@hotmail.com">nucleardr@hotmail.com</a>

**DATOS DE LOS COLABORADORES**

Apellido paterno	González
Apellido materno	Díaz
Nombre (s)	Jorge Iván
Teléfono	56276900 extensión 21306
Correo electrónico	<a href="mailto:drjorgeivan81@gmail.com">drjorgeivan81@gmail.com</a>

Apellido paterno	Villanueva
Apellido materno	Pérez
Nombre (s)	Rosa María
Teléfono	56276900 extensión 21306
Correo electrónico	<a href="mailto:rosa.villanuevap@imss.gob.mx">rosa.villanuevap@imss.gob.mx</a>

**DATOS DE TESIS**

Título	<b>VALOR DIAGNÓSTICO DEL SPECT CON <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-IP SMA EN LA DETECCIÓN DE NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.</b>
No. Páginas	99 páginas
Año	2019
No. de Registro	R-2019-3601-192

**Título del protocolo:**

Valor diagnóstico del SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA en la detección de neovascularización tumoral en gliomas difusos del sistema nervioso central.

**Autor principal:**

Dra. Paola Vallejo Armenta, médico residente de la especialidad de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Servicio Medicina Nuclear, UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

Dirección: Centro Médico Nacional Siglo XXI Av. Cuauhtémoc No. 330 entre Dr. Márquez y Eje 3 Sur Col. Doctores C.P. 06720, Ciudad de México.

**Asesor:**

Dr. Juan Soto Andonaegui, tutor de tesis médico adscrito al servicio de Medicina Nuclear, UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: [nucleardr@hotmail.com](mailto:nucleardr@hotmail.com). Número telefónico: 5543409711. Número telefónico: 56276900 ext. 21306 -21462

**Asesor de tesis:**

Dr. Juan Soto Andonaegui

Médico adscrito al servicio de Medicina Nuclear, UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS. Servicio de Medicina Nuclear.

**Colaboradores:**

M en C. Jorge Iván González Díaz

Jefe de servicio de Medicina Nuclear. Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Servicio Medicina Nuclear, UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

Dra. Rosa María Villanueva Pérez

Profesor titular del curso de especialización en Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Servicio Medicina Nuclear, UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

# ÍNDICE

<b>I</b>	<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>10</b>
<b>II</b>	<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>11</b>
<b>1</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>ASPECTOS GENERALES DE LOS TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	<b>15</b>
2.1.1	EPIDEMIOLOGÍA	15
2.1.2	CLASIFICACIÓN	16
2.1.3	FACTORES DE RIESGO	20
2.1.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	22
<b>2.2</b>	<b>ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES PRIMARIOS DE SNC</b>	<b>25</b>
2.2.1	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	25
2.2.2	TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)	27
2.2.2.1	MARCADORES DEL METABOLISMO	28
2.2.2.2	MARCADORES DE LA SÍNTESIS PROTEICA Y ÁCIDOS NUCLEICOS	30
2.2.2.3	SÍNTESIS DE MEMBRANA CELULAR	32
2.2.3	TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)	34
2.2.3.1	<sup>201</sup> TALIO	34
2.2.3.2	<sup>99m</sup> Tc-METHOXYISOBUTYLISONITRIL SESTAMIBI ( <sup>99m</sup> Tc-MIBI)	35
<b>2.3</b>	<b>ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DE PRÓSTATA (PSMA).</b>	<b>37</b>
2.3.1	ROL DE PSMA EN PROCESOS FISIOLÓGICOS Y FISIOPATOLÓGICO	37
2.3.2	ROL DE PSMA EN CÁNCER	40
2.3.3	ROL DE PSMA EN GLIOMAS	43
<b>2.4</b>	<b>IMAGEN MOLECULAR DIRIGIDA A PSMA</b>	<b>44</b>
2.4.1	PET	45
2.4.2	SPECT	48
2.4.2.1	<sup>99m</sup> Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA. BIODISTRIBUCIÓN Y	49

## DOSIMETRÍA

<b>2.5</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>51</b>
2.5.1	TERAPIA CONVENCIONAL	51
2.5.2	ANTI-PSMA FARMACOLÓGICA	55
2.5.2.1	TERAPIA CON RADIONÚCLIDOS <sup>177</sup> Lu-PSMA.	57
<b>3</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>59</b>
<b>4</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>61</b>
6.1	OBJETIVO GENERAL	
6.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
<b>7</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>VARIABLES</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>63</b>
9.1	TIPO DE ESTUDIO	
9.2	CRITERIOS DE SELECCIÓN	
9.3	MUESTRA	
9.4	MATERIAL Y MÉTODOS	
9.5	ASPECTOS ESTADÍSTICOS	
9.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
9.7	CONSIDERACIONES ÉTICAS	
9.8	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	
<b>10</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>70</b>
<b>11</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>80</b>
<b>12</b>	<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>84</b>
<b>13</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>85</b>
13.1	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	85
13.2	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	86
13.3	REGISTRO SANITARIO DE <sup>99m</sup> Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA	87
<b>14</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>90</b>

# **I. AGRADECIMIENTOS**

Quiero mostrar mi gratitud a todas aquellas personas que estuvieron presentes en la realización de este trabajo, por toda su ayuda, motivación, conocimiento y orientación; particularmente al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) por confiar en nosotros y proporcionarnos el trazador.

A mis compañeros, quienes a través de tiempo fuimos fortaleciendo una amistad y creando una familia, muchas gracias por toda su colaboración.

Por último, quiero agradecer a la base de todo, a mi familia, en especial a mis padres, que quienes con sus consejos fueron el motor de arranque y mi constante motivación, muchas gracias por su paciencia y comprensión, y sobre todo por su amor.

A todos ustedes, mi mayor reconocimiento y gratitud

## II. LISTA DE ABREVIATURAS

$^{11}\text{C}$	Carbono 11
$^{13}\text{N}$	Nitrógeno 13
$^{15}\text{O}$	Oxígeno 15
$^{18}\text{F}$	Flúor 18
$^{201}\text{Tl}$	Talio 201
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnesio 99 metaestable
BHE	Barrera hematoencefálica
CP	Cáncer de próstata
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
DM	Diabetes mellitus
EBRT	Radioterapia de haz externo
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FLT	Fluorotimidina
FOLH1	Folato hidrolasa.
GAG	Glioma de alto grado
GBG	Glioma de bajo grado
GBM	Glioblastoma multiforme
GCPII	Glutamato carboxipeptidasa II
Gy	Gray. Unidad de dosis absorbida.
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IDH	Isocitrato Deshidrogenasa
IHQ	Inmunohistoquímica
iPSMA	Inhibidor de PSMA
$L/F_{\text{max}}$	Índice lesión / fondo de cuentas máximas
LNAA	Aminoácidos neutros grandes

LPSNC	Linfoma primario de SNC
MGMT	Promotor metiltransferasa-O6-metilguanina-ADN
MIBI	Metoxi Isobutil Isonitrilo
NAA	N-Acetil-Aspartato
NAAG	N-acetil-aspartil-glutamato
NAALADasa I	N-acetil-L-aspartil-L-glutamato peptidasa I
NIP	Neoplasia intraepitelial de próstata
NOS	No especificado
NR	Necrosis por radiación
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
PSMA	Antígeno de membrana específico de próstata
QT	Quimioterapia
RM	Resonancia magnética
RMM	Resonancia magnética multiparamétrica
RT	Radioterapia
SNC	Sistema nervioso central
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
SUV	Valor de captación estandarizada
SUV <sub>max</sub>	Valor estandarizado de captación máximo
T/F	Relación tumor/fondo.
TC	Tomografía computarizada
TK-1	Timidina quinasa
TMZ	Temozolamida
TPSNC	Tumores primarios del sistema nervioso central
VTM	Volumen tumoral metabólico

# 1. RESUMEN

## VALOR DIAGNÓSTICO DEL SPECT CON $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC- $\text{iPSMA}$ EN LA DETECCIÓN DE NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Vallejo Armenta Paola<sup>1</sup>, Villanueva Pérez Rosa María<sup>2</sup>, Ferro Flores Guillermina<sup>3</sup>, Soto Andonaegui Juan<sup>4</sup>, González Díaz Jorge Iván<sup>4</sup>, Sandoval Bonilla Byron<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular. Servicio Medicina Nuclear. UMAE Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, IMSS.

<sup>2</sup> Jefe de servicio de Medicina Nuclear de UMAE Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, IMSS.

<sup>3</sup> Departamento de materiales radioactivos. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ)

<sup>4</sup> Médico adscrito del servicio de Medicina Nuclear de UMAE Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.

<sup>5</sup> Médico adscrito del servicio de Neurocirugía de UMAE Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, IMSS.

**INTRODUCCIÓN:** Los tumores cerebrales son altamente resistentes al tratamiento y su marcada angiogénesis atrae el interés como un posible objetivo terapéutico. Varios investigadores han demostrado que PSMA se expresa en la neovascularización asociada a tumores de tipo glioblastoma (GBM) y metástasis cerebrales. Las imágenes moleculares de PET/TC no están tan ampliamente disponibles; por lo tanto, un trazador SPECT es una alternativa más rentable. El radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC- $\text{iPSMA}$  ha demostrado una alta estabilidad radiofarmacéutica con unión específica al receptor y una alta captación tumoral, lo cual explica por el mayor tiempo de biodistribución gracias a la vida media de 6 horas del  $^{99m}\text{Tc}$  en comparación  $^{68}\text{Ga}$  y  $^{18}\text{F}$ , adicionalmente el radiofármaco cuenta mayor lipofilicidad y ausencia de biodistribución cerebral, útil para el estudio de interés.

**OBJETIVOS:** Establecer la relación mediante índices de captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC- $\text{iPSMA}$  comparados con el grado histológico de diferenciación en gliomas difusos cerebrales. Calcular especificidad, sensibilidad y valores predictivos de la técnica de imagen SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC- $\text{iPSMA}$  en la detección de gliomas difusos cerebrales.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** 37 pacientes con evidencia de lesión cerebral detectada por RM fueron incluidos en el estudio [20 hombres (54%) con edad  $45.8 \pm 16.9$  años; 17 mujeres (46%) de  $55.2 \pm 15$  años], de ellos 14 pacientes con antecedente de glioma (II-IV) en evaluación de recurrencia tumoral y 23 pacientes con lesión cerebral de etiología por determinar (tumor primario/metástasis). De forma preoperatoria a todos los pacientes se les realizó SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC- $\text{iPSMA}$  3 horas posteriores a la aplicación intravenosa de 750 MBq. El reporte histopatológico fue

considerado como estándar de oro para verificar el diagnóstico. Se realizó análisis visual y semicuantitativo por medio del cálculo del índice lesión/fondo por cuentas máximas ( $L/F_{max}$ ). Se correlacionó el índice  $L/F_{max}$  con el grado tumoral de gliomas difusos.

**RESULTADOS:** La biodistribución de  $^{99m}Tc$ -HYNIC-iPSMA se observó en glándulas salivales, lacrimales, mucosa nasofaríngea y tejidos blandos epicraneales, con ausencia de la concentración del trazador en parénquima cerebral. La expresión de PSMA “*in vivo*” se observó en 27 pacientes ( $L/F_{max}$   $12.5 \pm 11.26$ ), todos con diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna: 22 gliomas (4 GBG con  $L/F_{max}$   $2.6 \pm 1.15$ , 18 GAG con  $L/F_{max}$   $17.9 \pm 9.04$ ) y 5 metástasis con  $L/F_{max}$   $25.1 \pm 7.12$ ). El SPECT fue negativo en 10 pacientes (27%), todos con diagnóstico no neoplásico, excepto 2 de ellos con GBG primario. De los 14 pacientes con sospecha de recurrencia tumoral, en 8 (57%) se diagnosticó actividad tumoral recurrente, mismos que mostraron expresión de PSMA “*in vivo*” con  $L/F_{max}$   $10.1 \pm 9.16$ , el resto con SPECT negativo y diagnóstico de gliosis reactiva. Los GBM mostraron significativamente mayor índice  $L/F_{max}$  ( $20.6 \pm 9.07$ ) en comparación con los gliomas grado II y III (GII  $2.6 \pm 1.15$ , GIII  $10.7 \pm 2.93$ ), así como una correlación positiva significativa entre el grado tumoral y el índice  $L/F_{max}$  ( $R=0.745$ ,  $p=0.000029$ ). El SPECT con  $^{99m}Tc$ -HYNIC-iPSMA en la detección de vasculatura tumoral mostró sensibilidad 93.1%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 80%.

**CONCLUSIONES:** El SPECT cerebral con  $^{99m}Tc$ -HYNIC-iPSMA es un método de imagen molecular factible y potencialmente útil para la evaluación de tumores cerebrales malignos por su excelente relación L/F, baja dosimetría y mayor disponibilidad, con un valor clínico potencial en el diagnóstico de GAG y tumores cerebrales metastásicos, planeación quirúrgica y radioterapia de GAG con adecuada delimitación de bordes, seguimiento posterior a la terapia, valoración de la respuesta a la terapia y detección de tejido tumoral recurrente con discriminación de cambios post-tratamiento independientemente del grado tumoral. Por otro lado, en la valoración de GBG no es recomendable ya que la molécula no atraviesa la BHE y existe el riesgo de obtener un resultado falso negativo.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 ASPECTOS GENERALES DE LOS TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

#### 2.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.

Los tumores primarios del sistema nervioso central (TPSNC) representan el 2% de todas las neoplasias y constituyen un grupo heterogéneo que incluye desde lesiones bien diferenciadas y relativamente benignas hasta lesiones altamente invasivas y poco diferenciadas. Actualmente la tasa de incidencia global de los TPSNC es de 10.82 por cada 100 000 personas al año<sup>1</sup>. Así mismo, según el proyecto GLOBOCAN de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) refiere que la tasa mundial de incidencia es de 256,213 casos nuevos/año y la mortalidad global 189,382 muertes/ año<sup>2</sup>.

En México, los datos aportados por el proyecto GLOBOCAN para el año 2012 son: Incidencia: 4.6/100,000 habitantes. Promedio 3.8% de todos los tumores. Total: 2,498 casos nuevos/año. Mortalidad: 2.4/100,000 muertes. Promedio: 3.2% de las muertes por cáncer. Total: 1,252 muertes/año. Prevalencia a 5 años: 9.3/100.000 hab-5 años. Promedio: 2.7%. Total: 3,756 casos/5 años<sup>2</sup>.

Se ha reportado que aproximadamente el 55% de los TPSNC se presentan en hombres y el 45% en mujeres, con una edad media de 59 años. La distribución de los TPSNC malignos es principalmente en lóbulo frontal (23.7%), temporal (17.4%), parietal (10.5%) y occipital (2.7%), representando el 54% de todos los TPSNC<sup>3</sup>.

Los gliomas representan casi el 80% de los TPSNC. Se originan a partir de células progenitoras de la glía cuyo desarrollo asemeja en la mayoría de los casos una estirpe astrocitaria u oligodendrogial. Dichos tumores pueden infiltrar difusamente el parénquima cerebral o situarse solo focalmente, habiendo una correlación genética con su comportamiento biológico<sup>4</sup>. La epidemiología de los gliomas se ha

centrado en identificar los factores que pueden modificarse para prevenirlos. La incidencia de glioblastoma multiforme (GBM) aumenta con la edad, siendo la edad media en el momento del diagnóstico de 64 años<sup>3</sup>.

El GBM es la forma más común de tumor cerebral primario en adultos con un período medio de supervivencia posterior al diagnóstico de aproximadamente 18 meses y aproximadamente el 10% de los pacientes sobreviven 5 años. Es altamente heterogéneo, muestra las características histológicas de diferentes tipos de tumores dentro de un tumor y exhibe vascularización extensa<sup>4</sup>.

### **2.1.2 CLASIFICACIÓN**

Los TPSNC se clasificaron de acuerdo a su histología hasta el año 2007, según la norma de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Con el tiempo, la identificación de distintos perfiles genéticos y epigenéticos en diferentes tipos de gliomas ha revelado nuevos biomarcadores moleculares de diagnóstico y pronóstico, para el refinamiento de la clasificación de TPSNC y una mejor predicción de la respuesta y el resultado de la terapia. Por lo tanto, la nueva clasificación del 2016 de la OMS rompe con el principio tradicional de diagnóstico basado solo en criterios histológicos e incorpora marcadores moleculares. La nueva clasificación 2016 de los TPSNC se resume en la Tabla 1 <sup>5</sup>.

El uso de parámetros genotípicos y fenotípicos para la clasificación de TPSNC agrega un nivel de objetividad, así como la determinación de más entidades biológicamente homogéneas y estrechamente definidas, con lo cual habrá una mayor precisión diagnóstica, un mejor manejo del paciente y pronóstico a la respuesta a la terapia más preciso<sup>5</sup>.

Los gliomas abarcan un grupo muy diverso y se clasifican tradicionalmente según sus similitudes microscópicas con supuestas células de origen a lo largo de los linajes celulares precursores gliales. Los grupos principales incluyen gliomas difusos, caracterizados por un crecimiento infiltrativo extenso en el parénquima del sistema nervioso central (SNC) circundante y gliomas más circunscritos ("no

difusos"), como representantes relativamente frecuentes de este último grupo son el astrocitoma pilocítico y ependimoma<sup>6</sup>.

Los gliomas difusos son las neoplasias intrínsecas más frecuentes del SNC. Con base en el análisis histopatológico, estos gliomas se diagnostican históricamente como astrocitomas difusos (GBM como su representante más frecuente y maligno), oligodendrogliomas o como tumores con un fenotipo astrocítico mixto y oligodendroglioma (oligoastrocitomas). Dentro de estos subgrupos, según la presencia o ausencia de actividad mitótica marcada, necrosis y proliferación microvascular, se asigna un grado de malignidad que va del grado I al IV de la OMS (Tabla 2), y ha funcionado como el "estándar de oro" para el diagnóstico de gliomas y la orientación del tratamiento postoperatorio durante muchas décadas, con la ventaja de la aplicabilidad mundial<sup>6</sup>. De tal manera que los gliomas difusos se clasifican como: 1) gliomas de bajo grado (GBG) que incluyen los tumores grado II; 2) gliomas de alto grado (GAG) constituido por tumores grado III (anaplásico o en caso de tumores sin codeleción 1p/19q) y grado IV (GBM).

Dentro de los marcadores moleculares en gliomas difusos, se han descrito las mutaciones en IDH-1, IDH-2, co-deleción de 1p/19q, alteraciones del ATRX, mutaciones en el promotor de TERT y amplificación de EGFR; en el caso de gliomas circunscritos los marcadores que existen son alteraciones BRAF y fusiones que implican el gen RELA<sup>5</sup>.

#### Isocitrato Deshidrogenasa (IDH).

IDH es una enzima citosólica que cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato en alfa-cetoglutarato y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) en células normales. La mutación más común implica el aminoácido 132 de IDH1 (R132H) en más del 70% de los astrocitomas de grado II y III de la OMS, oligodendrogliomas y en GBM secundarios. Las mutaciones de IDH2 (función mitocondrial) observadas en el aminoácido R172 son mucho menos comunes (3%) y se han asociado con histología oligodendroglioma. Las enzimas IDH mutadas convierten isocitrato en 2-hidroxi-glutarato, que se cree funciona como un

oncometabolito y consecuentemente tumorigénesis<sup>7</sup>. La identificación de mutaciones en el gen de IDH 1 y 2, ubicados en el codón 132 y 172 respectivamente, se ha observado en la gran mayoría de los gliomas infiltrativos difusos grado II y III (astrocitomas y oligodendrogliomas) en un 70-80%, así como en un 10% de los GBM (secundarios)<sup>8</sup>. Múltiples estudios relacionan la presencia de dicha mutación con un comportamiento tumoral menos agresivo, así como una herramienta para la diferenciación de otras lesiones con similar histopatología<sup>9</sup>, de tal manera que ayuda a disminuir un reto importante en la práctica rutinaria de la neuropatología quirúrgica y permite distinguir entre la gliosis reactiva (de causa neoplásica y no neoplásica) del astrocitoma infiltrante difuso de bajo grado (II OMS)<sup>10</sup>.

#### Codelección 1p19q.

La pérdida combinada del brazo corto del cromosoma 1 y el largo del cromosoma 19 derivado de una traslocación es una característica genética de los oligodendrogliomas. Se considera un marcador diagnóstico en oligodendrogliomas (70-85%) y oligoastrocitomas (30-50%), constituyendo la “definición molecular” de oligodendroglioma<sup>5</sup>. Los tumores con codelección 1p/19q tienen un pronóstico mucho mejor en comparación con los tumores de grado similar sin codelección<sup>7</sup>. Se ha reportado la posibilidad de que la mutación IDH1/IDH2 es un requisito previo para la ocurrencia de la translocación t (1; 19) y la consecuente obtención de un fenotipo tumoral<sup>11</sup>. La prueba de codelección 1p/19q se puede realizar mediante hibridación fluorescente in situ, análisis de microsatélites basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o el uso de métodos más nuevos como chips de ADN (*microarrays*), que requieren suficiente tiempo y generalmente no disponible en el momento del diagnóstico<sup>7,11</sup>.

#### ATRX

ATRX forma un componente central de un complejo de remodelación de la cromatina activa en la biología de los telómeros causando un alargamiento alternativo telomérico (ALT), un presunto precursor de la inestabilidad genómica. Existe alta incidencia de mutaciones ATRX en pacientes con síndrome de

talasemia  $\alpha$  / retraso mental vinculado a X<sup>7</sup>. Se ha reportado que la mutación ATRX se restringe por completo a tumores IDH-mutantes, estrechamente correlacionados con la mutación TP53 y la diferenciación astrocítica, por lo que se considera un biomarcador altamente específico de linaje astrocítico; y se excluye mutuamente con codeleción 1p/19q, el sello molecular del oligodendroglioma<sup>12</sup>. Dada la facilidad de detección de esta mutación mediante el uso de inmunohistoquímica (IHQ), la hace más accesible y factible en la práctica diaria. Esto ahora se ha incorporado al algoritmo de toma de decisiones para diferenciar el origen oligodendroglial versus astrocítico de los gliomas en la clasificación de la OMS 2016<sup>5</sup>.

El oligoastrocitoma grado II o III como diagnóstico, ha sido objeto de una alta variabilidad interobservador, que ahora se puede designar mejor como oligodendroglioma o astrocitoma con el uso de marcadores moleculares IDH, ATRX y cromosomas 1p y 19q<sup>13</sup>. Sin embargo, dada la posibilidad de resultados discordantes y la no disponibilidad de pruebas moleculares, estas entidades de diagnóstico se mantienen en el nuevo sistema de clasificación como oligoastrocitoma y oligoastrocitoma anaplásico NOS (no especificado), aunque es importante mencionar que en la mayoría de los casos se tiene que evaluar de manera objetiva este diagnóstico por su dificultad<sup>7</sup>.

Se recomienda que el uso de “NOS” debe usarse en dos situaciones: si no se han realizado pruebas moleculares (debido a la limitada disponibilidad de tejido, bajo contenido de células tumorales o la ausencia de recursos) o si las pruebas moleculares no fueron concluyentes. Así bien, tumores con fenotipo astrocitario se pueden diagnosticar como astrocitoma difuso NOS, astrocitoma anaplásico NOS, GBM NOS; tumores con fenotipo oligodendroglial como oligodendroglioma NOS; tumores que muestren fenotipo combinado astrocítico con oligodendroglial como oligoastrocitoma NOS; y si la histología es ambigua como Glioma difuso NOS<sup>5, 14</sup>.

Otro cambio de la clasificación de la OMS 2016, en término de gliomas difusos, es la desaparición de los términos *gliomatosis cerebri*, astrocitoma fibrilar,

astrocitoma protoplásmico. La mayoría de los tumores diagnosticados previamente como *gliomatosis cerebri* caen en una de las tres principales categorías de glioma difuso genéticamente definido (IDH no mutado, IDH mutado sin codeleción 1p/19q e IDH mutado con codeleción 1p/19q). Por lo tanto, ya no representa una entidad separada y se reserva dicho término para un patrón estructural de los gliomas difusos al afectar tres o más lóbulos cerebrales, frecuentemente bilateral con extensión a núcleos basales y estructuras infratentoriales. El astrocitoma fibrilar y el protoplasmático se han descartado como patrones específicos de la nueva clasificación debido a problemas con el reconocimiento inequívoco del subtipo protoplásmico y la falta de relevancia clínica<sup>4,15</sup>.

Con la inclusión de la biología molecular, se logran diferenciar GBG focales (astrocitomas pilocíticos, xantastrocitomas pleomórficos) cuando expresan mutaciones en el gen BRAF-1 y la presencia de IDH en genotipo nativo (no mutado). Por otra parte, se constituye el grupo de gliomas de infiltración difusa (astrocitomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas) subdividiéndolos según estirpe celular y la expresión de la mutación de IDH y codeleción 1p 19q (Figura 1). El GBM se ha clasificado en 2 grupos: IDH-mutado (10%) versus IDH nativo o no mutado (90%), las cuales corresponden al GBM secundario versus tumor de novo, respectivamente, de la clasificación antigua OMS 2007<sup>16</sup>. La forma no mutada de GBM es más frecuente en población mayores de 55 años con supervivencia escasa (no mayor a 15 meses promedio con tratamiento completo a base de cirugía, radioterapia y quimioterapia); la forma mutada se presenta en pacientes más jóvenes y se sugiere que su origen corresponde a la dediferenciación de un tumor de menor grado y se ha descrito que la presencia de mutación del gen IDH se asocia a una supervivencia mayor (más de 2 años y medio con tratamiento completo)<sup>17,18</sup>.

### **2.1.3 FACTORES DE RIESGO**

La mayoría de los tumores cerebrales no están relacionados con ningún factor de riesgo conocido y no tienen una causa obvia, sin embargo, se han descrito algunos factores que pueden aumentar el riesgo de TPSNC.

La exposición a radiación ionizante, en forma de rayos X o rayos gamma, es el único factor que la Agencia Internacional de la Investigación para el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés: International Agency for Research on Cancer) establece como factor de riesgo para su desarrollo<sup>19</sup>. Se ha reportado un aumento en la incidencia de tumores en pacientes expuestos a radiación por el uso de tomografía computarizada (TC), donde más de dos TC implican un riesgo, por la exposición de 60 miligrays (mGy) por cada estudio<sup>20</sup>. El uso de radioterapia (RT) como tratamiento para algún TPSNC aumenta 55% el riesgo de un tumor cerebral secundario<sup>21</sup>.

El uso de teléfonos móviles e inalámbricos se ha relacionado con un riesgo tres veces mayor de desarrollar gliomas, con un aumento significativo en relación a latencia y el uso acumulativo, sobretudo en grupos de latencia prolongada (> 25 años). En general, se ha visto un alto riesgo por el uso de móviles de tercera generación (3G; UMTS), aunque no se ha podido clarificar la factibilidad biológica<sup>22</sup>.

De forma contraria, en estudios de casos y controles, la incidencia de gliomas está disminuida en pacientes que padecen asma, fiebre del heno y eczema atópico, con una reducción de riesgo que oscila entre 20 y 40%. El mecanismo mediante el cual estos pacientes con condiciones alérgicas se encuentran relativamente protegidos de desarrollar tumores cerebrales no se conoce con precisión, pero parece estar relacionado con una disminución en la expresión de la cadena alfa del receptor de interleucina 2 en las células T reguladoras, conocida como CD25<sup>23</sup>. La diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) son factores de riesgo para el desarrollo de TPSNC, sobretudo en mujeres, con un riesgo 24% mayor en comparación con la población general<sup>24,25</sup>.

Existen síndromes de predisposición genética, los más conocidos son la neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, el complejo de esclerosis tuberosa, enfermedad de Cowden, enfermedad de Von-Hippel Lindau, síndrome de Turcot, síndrome de

Li-Fraumeni, síndrome de Gorlin y síndromes de predisposición asociados a tumores rabdoides<sup>26</sup>. Dentro de los destacados, con incremento de riesgo para presentar gliomas y/o GBM, son la Neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot y síndrome de Lynch. El antecedente heredofamiliar de primera línea (padre) de un TPSNC, incrementa el riesgo de padecer dicha entidad en un 70% en comparación con la población general<sup>27</sup>.

#### **2.1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

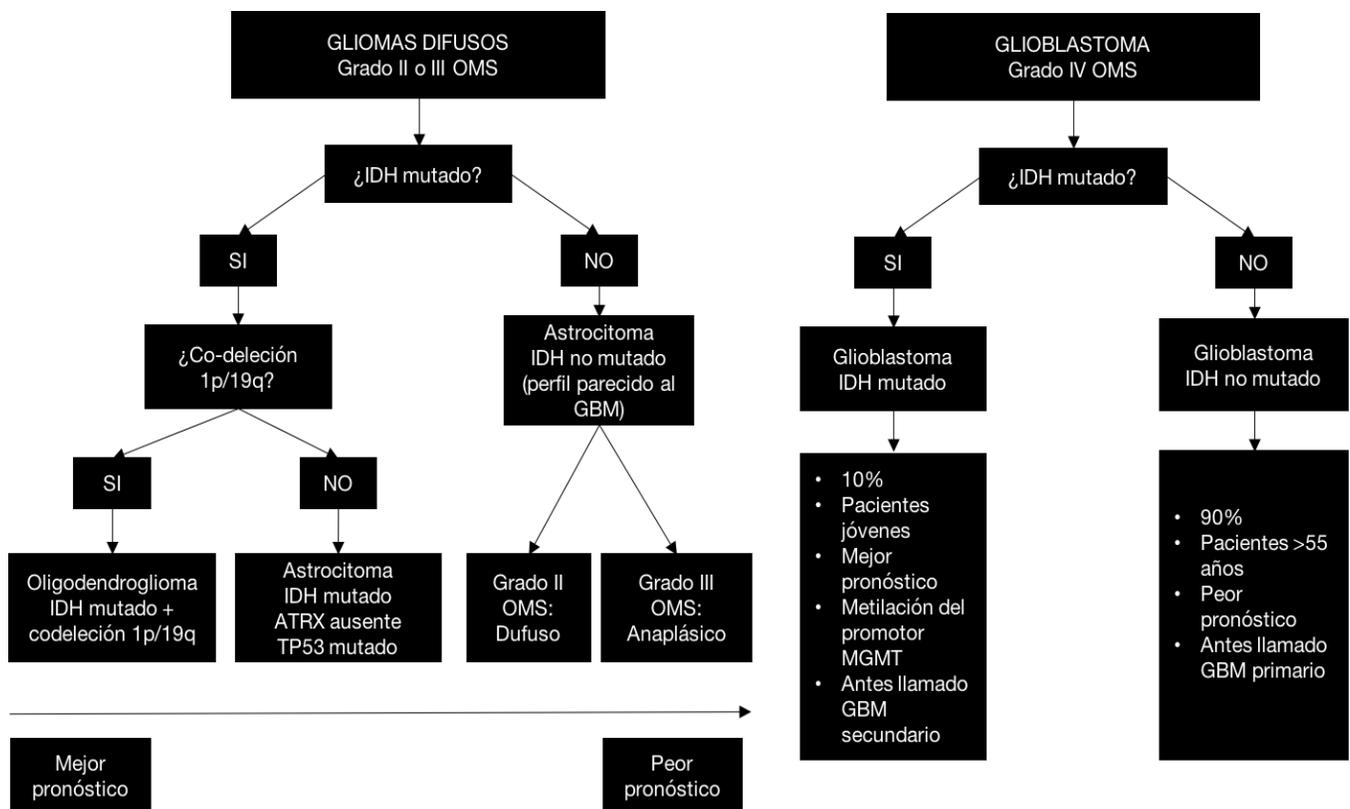
La sintomatología en un paciente con TPSNC infiltrante depende, en parte, de la localización y la velocidad de crecimiento tumoral. Se puede clasificar en síntomas focales relacionados con la localización y extensión tumoral, y generalizados dependientes del crecimiento y compresión generada de forma secundaria, como por ejemplo cefalea, náusea, vómito, papiledema y crisis convulsivas (50%)<sup>28</sup>.

La cefalea es síntoma común de múltiples patologías, incluida la presencia de un tumor cerebral (56%). Se ha argumentado que existe un tipo clásico de "cefalea tumoral cerebral", definido por la Sociedad Internacional de Cefalea (*International Headache Society*) como dolor localizado, progresivo, peor por la mañana, agravado por maniobras de Valsalva, se desarrolla en relación temporal y espacial con la neoplasia, y se resuelve dentro de los 7 días posteriores a la extirpación quirúrgica y/o tratamiento con corticosteroides<sup>29</sup>. La intensidad de la cefalea es mayor cuando está asociada a hidrocefalia obstructiva o a irritación meníngea. El tipo de cefalea referida por los pacientes en un 77% es de características tensionales, 9% de tipo migrañoso y 14% de otros tipos<sup>30</sup>. Las crisis convulsivas generalmente se asocian a gliomas y/o metástasis, de los cuales son más frecuentes los primeros. Por lo general, las lesiones en el lóbulo frontal causan crisis tónicas o clónicas focales; las del lóbulo occipital dan lugar a alteraciones visuales, y las del lóbulo temporal generan crisis sensitivas (gustativas, auditivas, olfatorias, etcétera) o autonómicas<sup>31</sup>. Otros síntomas que pueden presentarse son alteraciones de la memoria (35%), cambios cognitivos (34%), déficit motor (33%), alteraciones del lenguaje (32%), cambios de la personalidad (23%), alteraciones del estado de vigilia (16%)<sup>1</sup>.



GRADO OMS 2016	CARACTERÍSTICAS
I	Tumores circunscritos, de lento crecimiento y bajo potencial de conversión a un tumor de mayor malignidad.
II	Tumores de borde difuso, lento crecimiento y, algunos, con tendencia a progresar a tumores de mayor malignidad.
III	Tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis.
IV	Tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pudiendo presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis.

**Tabla 2.** Clasificación del grado malignidad OMS 2016 (Perry A, 2016)



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico para Gliomas difusos en adultos. (Modificado de Johnson DR, et al, 2016)

## **2.2 ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES PRIMARIOS DE SNC**

Posterior a la sospecha clínica y evaluación neurológica, es fundamental el papel de los estudios de neuroimagen con la finalidad de:

- 1) Diagnóstico diferencial inicial, distinción entre tumor y lesiones no neoplásicas (isquemia, infecciones, desmielinización pseudotumoral, etcétera), así como para diferenciar una neoplasia glial de otros tumores primarios y de las metástasis.
- 2) Definir el área de mayor actividad celular, estimando el grado y extensión tumoral.
- 3) Planificación preoperatoria (biopsia y/o resección completa) y de radioterapia.
- 4) Seguimiento de la respuesta terapéutica y la progresión de la enfermedad, incluyendo la diferenciación entre recaída tumoral, pseudoprogresión y radionecrosis<sup>32</sup>. El diagnóstico definitivo es establecido por medio del análisis histopatológico.

### **2.2.1 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

Las técnicas convencionales y avanzadas de Resonancia Magnética (RM) se basan en las propiedades de los núcleos de hidrógeno colocados en un campo magnético elevado (radiaciones no ionizantes). Aunque los estándares de imágenes para planificar la resección y la RT varían entre las instituciones, la RM es la modalidad preferida debido a su capacidad para proporcionar información morfológica (resolución espacial 0.2-1 mm), fisiológica y metabólica sobre el tumor. La RM se utiliza en todas las etapas del manejo de los gliomas, desde la detección y localización del tumor, la planificación quirúrgica y radioterapéutica, así como en la evaluación de la eficacia del tratamiento<sup>33,34</sup>.

Generalmente consiste en imágenes de RM ponderadas en secuencias T1 (antes y después de la administración de gadolinio) y T2/FLAIR. De estas secuencias convencionales, las imágenes ponderadas T2/FLAIR se consideran como referencia para los GBG y las imágenes con gadolinio ponderadas en T1 para los GAG, sobre todo en la planificación quirúrgica, y combinado con ponderación en T2 para la planificación de RT<sup>35</sup>. En comparación con otros tipos de cáncer, la

delineación precisa de los gliomas para la planificación del tratamiento es particularmente importante debido a la proximidad de las estructuras cerebrales elocuentes, aunque las resecciones más extensas y la RT potenciada se correlacionan con una mayor supervivencia<sup>36</sup>.

Los GBG son típicamente hipointensos en T1, hiperintensos en T2, homogéneos y bien delimitados con escaso efecto de masa y edema vasogénico, sin realce tras la administración de contraste. Los GAG son poco delimitados, con efecto de masa y edema significativo, muestran reforzamiento heterogéneo con el gadolinio y potencian periféricamente la anomalía de la señal en T2/FLAIR<sup>1</sup>.

Las observaciones clínicas cuestionan la precisión diagnóstica de los protocolos y de las imágenes actuales: los gliomas recurren incluso después de una resección radiológica completa y las células de glioma se han detectado fuera de las anomalías de la RM, por lo que las técnicas de imagen cerebral, como espectroscopia y tomografía por emisión de positrones (PET), se han desarrollado para mejorar la clasificación y delineación del tumor, sobre todo en GAG<sup>35</sup>.

La espectroscopía evalúa metabolitos cerebrales medidos en partes por millón y que se representan en un gráfico espectral. La espectroscopia típica de un glioma se caracteriza por una elevación del pico de colina y de NAA (N-Acetil-Aspartato) bajo o ausente, y en el caso de GBM, debido a la presencia de necrosis se observan además picos de lípidos y lactato. En los GBG se puede distinguir una elevación del pico de mioinositol (marcador astrocitario), y el pico de colina suele ser menor que en los GAG<sup>32</sup>. La mutación en IDH1 e IDH2 altera el papel de los IDH en el ciclo del ácido cítrico y conduce a la acumulación del oncometabolito 2-hidroxi-glutarato (2HG) dentro de las células tumorales. Aunque los mutantes de IDH por sí mismos no presentan una firma radiológica clara, se puede detectar 2HG en la espectroscopía de RM<sup>16</sup>.

Se ha reportado 92% sensibilidad, 25% especificidad, certeza diagnóstica 87% de

la RM en el diagnóstico de tumores cerebrales. La variación en el rendimiento diagnóstico se puede explicar por el problema diagnóstico notoriamente difícil de la desalineación de las células de glioma, que gradualmente se infiltran en el tejido cerebral. Uno de los factores que pueden contribuir a la variación es la falta de estandarización de protocolos de escaneo de las secuencias.

Según las recomendaciones de la NCCN 2019 de TSNC, para la diferenciación de progresión tumoral versus radionecrosis, se recomienda realizar biopsia, espectroscopia con RM, RM de perfusión, PET/CT cerebral o PET/RM cerebral<sup>33</sup>.

El seguimiento de los GBG es con RM cada 3-6 meses por 5 años y posteriormente cada 6-12 meses o como clínicamente sea necesario; por otro lado, en los GAG se recomienda realizar RM 2-6 semanas posterior a la radioterapia, cada 2-4 meses por 3 años y posteriormente cada 3-6 meses indefinidamente<sup>33</sup>.

### **2.2.2 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET).**

Es una técnica de medicina nuclear e imagen molecular que utiliza radionúclidos emisores de partículas B+ de vida media corta como <sup>11</sup>C (20 minutos), <sup>15</sup>O (2 minutos) o <sup>18</sup>F (110 minutos), que complementa los estudios de RM al proporcionar información “in vivo” de objetivos moleculares con alta sensibilidad y especificidad ( $10^{-11}$ – $10^{-12}$  mol/l) y una resolución espacial de 5-10 mm<sup>34</sup>, incluso hasta 3.2 mm con equipos PET de tecnología digital como con el que cuenta la Unidad PET/CT UNAM. Los positrones emitidos desde el núcleo de los radioisótopos se aniquilan posteriormente al contacto con los electrones después de recorrer una distancia corta dentro del tejido (rango medio, 0,2 a 1,5 mm, dependiendo de la energía media del positrón). Cada aniquilación da como resultado un par de fotones gamma de 511 keV que viajan en direcciones opuestas y son contados por unidades detectoras que comúnmente están dispuestas en un anillo que rodea al sujeto en exploración. Una exploración PET consiste en la adquisición de un gran número de líneas de respuesta que se utilizan para reconstruir imágenes tridimensionales por medio de técnicas

tomográficas estándar, que también incluyen corrección de dispersión, corrección aleatoria y los efectos de atenuación para obtener una cuantificación precisa<sup>37</sup>.

La biodistribución de los trazadores depende de diferentes vías de señalización y rutas metabólicas como: la barrera hematoencefálica, captura de sustratos enzimáticos, internalización de la superficie celular, unión a proteínas y el metabolismo. Una adquisición de un estudio PET conlleva la adquisición adicional de una TC, la cual proporciona el contexto anatómico con fines de correlación morfofuncional, es por eso que son llamados estudios PET/CT<sup>34</sup>.

### **2.2.2.1 MARCADORES DEL METABOLISMO ENERGÉTICO**

#### ***<sup>18</sup>F-FLUORODESOXIGLUCOSA (<sup>18</sup>F-FDG).***

De forma similar a la mayoría de los tumores malignos en otras partes del cuerpo, los tumores cerebrales malignos también muestran una alta captación de FDG debido al aumento del transporte de glucosa y la glucólisis, el cual entra al citoplasma mediante proteínas transportadoras de glucosa con la posterior acción de la hexoquinasa que fosforila la molécula de FDG, transformándola en FDG-6-fosfato, complejo que sufre un atrapamiento metabólico en proporción al índice metabólico de glucosa. En el caso muy particular del cerebro, ciertas estirpes tumorales pueden tener limitantes ya que parte importante de la biodistribución de ésta molécula es precisamente los cuerpos neurales alojados en la sustancia gris supra e infratentorial, lo que dificulta una valoración precisa de la extensión del tejido tumoral, por lo que la evaluación es limitada para aquellos tumores de alto grado de mitosis, incluso los GBM pueden no delimitarse bien con respecto al tejido cerebral sano circundante, debido a la captación similar de FDG<sup>38</sup>. Por lo tanto, se ha sugerido el co-registro con RM para delimitación del área de interés en forma más precisa y evaluación tumoral con PET <sup>18</sup>F-FDG, así como la adquisición de imágenes tardías a las 3-8 horas posterior a la administración del trazador, sin embargo, el escaneo tardío no parece mejorar la discriminación entre tumores malignos y lesiones inflamatorias<sup>39,40</sup>.

La intensidad del metabolismo glucolítico de FDG en los gliomas generalmente se

evalúa con una medida semicuantitativa conocida como valor de captación estandarizada relativa (SUVR, *por sus siglas*), tomando en consideración el tejido de referencia cerebral normal. Sin embargo, los valores de SUVR muestran variaciones diversas dependiendo de si se está utilizando como referencia la materia gris o blanca de apariencia normal, regiones en espejo (contralateral) o hemisferios contralaterales completos. Históricamente se reportó como punto de corte óptimo para la discriminación entre GBG y GAG un índice glioma/sustancia blanca  $> 1.5$  y glioma/sustancia gris  $> 0.6$ , con sensibilidad 94% y especificidad 77%<sup>41</sup>, sin embargo, no son llevados a la práctica de manera rutinaria ya que <sup>18</sup>F-FDG no es el trazador ideal para la valoración de TPSNC.

Se ha estudiado la combinación de <sup>18</sup>F-FDG con <sup>13</sup>N-amoníaco, trazador de flujo sanguíneo, para mejorar la clasificación y la diferenciación diagnóstica, donde se observó una mejor diferenciación entre GAG y abscesos cerebrales con hasta 95% de precisión. En gliomas, la absorción de <sup>13</sup>N-amoníaco y <sup>18</sup>F-FDG parece estar altamente correlacionada, ya que la captura de <sup>13</sup>N-amoníaco no solo se rige por el flujo sanguíneo sino también por la expresión de glutamina sintetasa que puede aumentar en los GAG<sup>42</sup>.

Se ha estudiado la comparación del PET con <sup>18</sup>F-FDG y la resonancia magnética multiparamétrica (RMM), mostrando una precisión para discriminar GAG y GBG de manera similar, sin embargo, en la comparación de la predicción de la progresión de los gliomas después de la terapia, FDG mostró 83% de precisión frente al 75% de la espectroscopía de RMM<sup>43</sup>.

Finalmente, se sabe que <sup>18</sup>F-FDG se acumula en los macrófagos y en el tejido inflamatorio, lo que hace que la distinción entre el glioma y el proceso inflamatorio agudo o crónico sea difícil<sup>37</sup>. De forma convencional, <sup>18</sup>F-FDG no es el trazador ideal para la valoración de tumores cerebrales, lo que ha impulsado el estudio de otros trazadores para este fin.

### **2.2.2.2 MARCADORES DE LA SÍNTESIS PROTEICA Y ÁCIDOS NUCLEICOS AMINOÁCIDOS NEUTROS GRANDES (LNAA).**

La utilización de aminoácidos es un papel clave en la proliferación celular, así como en el crecimiento de la matriz extracelular. Existe una variedad de aminoácidos radiomarcados, por ejemplo,  $^{11}\text{C}$ -metionina ( $^{11}\text{C}$ -MET),  $^{18}\text{F}$ -fluorotirosina ( $^{18}\text{F}$ -TYR),  $^{18}\text{F}$ -fluoroetil-tirosina ( $^{18}\text{F}$ -FET),  $^{18}\text{F}$ -fluorometil-tirosina ( $^{18}\text{F}$ -FMT) y  $^{18}\text{F}$ -fluorodopa ( $^{18}\text{F}$ -DOPA)<sup>37</sup>.

Los aminoácidos radiomarcados se han utilizado como marcadores de síntesis de proteínas y proliferación celular de tumores cerebrales, con utilidad principalmente en la delimitación precisa, detección de recurrencia y pronóstico<sup>44</sup>. En comparación con FDG, los trazadores LNAA proporcionan una mejor diferenciación entre las lesiones inflamatorias y gliomas<sup>45</sup>. Sus vías metabólicas difieren, pero comparten un mecanismo transportador saturable en la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>46</sup>. Han atraído un intenso interés por su rendimiento superior en comparación con  $^{18}\text{F}$ -FDG con respecto a la visualización del tumor para gliomas de todos los grados, así como para la detección de tejido tumoral residual o recidivante, mostrando mejor precisión diagnóstica comparada con la RMM<sup>47,48</sup>.

$^{11}\text{C}$ -MET y  $^{18}\text{F}$ -FET son superiores para la detección de gliomas y la planificación de la RT, incluso en regiones de células tumorales infiltrativas no detectadas por RMM, con reporte de precisión diagnóstica de 68% con RMM y 97% con RMM complementada con  $^{18}\text{F}$ -FET<sup>49</sup>. Se ha descrito que  $^{18}\text{F}$ -FET en el diagnóstico de tumores cerebrales tiene una sensibilidad 94%, especificidad 88% versus  $^{18}\text{F}$ -FDG con sensibilidad de 38% y especificidad de 31-96%<sup>50</sup>; en otro estudio se reportó la detección de manera confiable en los focos anaplásicos y la capacidad de diferenciar entre histopatología grado II y III dentro de una misma lesión (sensibilidad 92%; especificidad 82%)<sup>57</sup>. El uso del análisis dinámico con  $^{18}\text{F}$ -FET (cero a 40-50 min) es útil para la diferenciación entre grados tumorales, mostrando un aumento ligero de la captación a lo largo del tiempo en los GBG, mientras que en los GAG presenta un pico temprano seguido de una disminución, con una

precisión diagnóstica de 94%<sup>47</sup>. Se ha reportado <sup>11</sup>C-MET atraviesa la BHE por transporte de membrana de aminoácidos tipo LAT1, no se inhibe con el uso de esteroides y se ha reportado sensibilidad 95% y especificidad 100%. En un estudio con 91 pacientes se comparó el volumen tumoral estimado con PET y RM encontrándose que <sup>18</sup>F-FDG alteró la planeación quirúrgica en 69% de los pacientes, <sup>11</sup>C-MET mostró mejor delineación tumoral en GBG en 88% y en GAG en 78%. Sin embargo, existen múltiples falsos positivos demostrados, por ejemplo, displasia cortical focal, hamartoma, toxoplasmosis, infarto y hemorragia<sup>52</sup>.

<sup>18</sup>F-FDOPA es un trazador de aminoácidos para detectar dopamina intracerebral, presenta una absorción fisiológica en los ganglios basales debido a la alta actividad de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, lo que puede ser una desventaja en la delimitación de los tumores, aunque rara vez son la ubicación primaria de los gliomas, por lo que puede ser útil para esta entidad. Se ha reportado que <sup>18</sup>F-FDOPA es superior a <sup>18</sup>F-FDG y RMM en la detección de recurrencia, especialmente en GBG <sup>53,54</sup>.

## **ACIDOS NUCLEICOS**

### ***<sup>18</sup>F-FLT (timidina)***

El aumento de la proliferación celular y la replicación del ADN es una característica de la transformación maligna. Por lo tanto, se sugirió que la evaluación de la proliferación celular fuera útil tanto para la orientación terapéutica como para la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento, ya que una disminución de la proliferación celular precede a los cambios morfológicos<sup>55</sup>. La captación de <sup>18</sup>F-Fluorotimidina (<sup>18</sup>F-FLT) en el cerebro depende de la permeabilidad de la BHE y por esa razón cuando existe rotura de la BHE existe un buen contraste tumor/fondo (T/F), por lo que su indicación sería principalmente en GAG (que realzan al medio de contraste). La timidina se transporta rápidamente a las células por medio de un transportador de nucleósidos y puede fosforilarse mediante la enzima timidina quinasa (TK-1) a los nucleótidos de la timidina, que se encuentran entre los componentes moleculares del ADN, pero no del ARN; TK-1 es altamente expresado durante la síntesis de ADN de células en proliferación y

conduce a la captura intracelular del radiotrazador<sup>37</sup>. Tanto la transferencia por la BHE y la velocidad de fosforilación determinan la intensidad de la captación final. En los gliomas, la captación elevada de <sup>18</sup>F-FLT se asoció con una mayor expresión del Ki-67, un índice de actividad mitótica<sup>56</sup>.

<sup>18</sup>F-FLT se acumula a niveles más bajos en la mayoría de las regiones del cerebro debido a la falta de división celular neuronal significativa, de tal manera que <sup>18</sup>F-FLT se ha propuesto como marcador de proliferación y se ha demostrado ser superior a <sup>18</sup>F-FDG y RMM en la diferenciación de GBG y GAG, proporcionando una buena correlación con los marcadores de proliferación histológica<sup>57</sup>.

La reducción de la captación de <sup>11</sup>C-MET, <sup>18</sup>FET y <sup>18</sup>F-FLT son marcadores prometedores de respuesta al tratamiento y predictores de resultados clínicos favorables<sup>58</sup>.

### **2.2.2.3 SÍNTESIS DE MEMBRANA CELULAR**

#### **<sup>11</sup>C-COLINA-ACETATO / <sup>18</sup>F- COLINA-ACETATO**

La colina es un precursor de la biosíntesis de fosfatidilcolina y otros fosfolípidos, que son los principales componentes de la membrana celular. Debido a que la proliferación celular puede asociarse con un mayor metabolismo de los componentes de la membrana celular, se propuso que la colina es útil para obtener imágenes en oncología. En tumores cerebrales, se consideró que el análogo de la colina, <sup>18</sup>F-fluorocolina, distingue GAG, metástasis y lesiones benignas. La biodistribución del trazador es en plexos coroideos, senos venosos y la glándula pituitaria, lo que limita su uso para la demarcación del borde tumoral en la vecindad de estas estructuras<sup>38</sup>. Se ha demostrado que <sup>11</sup>C-MET es superior a <sup>11</sup>C-colina y <sup>18</sup>F-FDG para la precisión diagnóstica en la distinción de la recurrencia del glioma de la necrosis por radiación<sup>59</sup>.

El acetato o ácido acético es una molécula que al ingresar a la célula se convierten en acetil-CoA mediante la acetil-CoA sintetasa, de esta forma puede tomar dos vías metabólicas diferentes y opuestas, la primera es anabólica y la

segunda es catabólica. En particular, se puede usar para sintetizar el colesterol y los ácidos grasos, formando así la membrana celular (vía anabólica), o se puede oxidar (vía catabólica) en la mitocondria por el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , lo que produce energía. Solo en unos pocos casos, el acetato puede convertirse en aminoácidos. La vía predominante está estrictamente relacionada con el tipo de célula: en el tejido miocárdico, el acetato se metaboliza principalmente a  $\text{CO}_2$  a través del TCA, mientras que las células tumorales sobreexpresan enzima sintetasa de ácidos grasos (FAS), convirtiendo así la mayor parte del acetato en ácidos grasos e incorporándolos en microdominios de membrana de fosfatidilcolina intracelular, que son importantes para el crecimiento de tumores y metástasis<sup>60</sup>.

Yamamoto investigó la utilidad del PET con  $^{11}\text{C}$ -acetato en la evaluación de gliomas cerebrales en 15 pacientes y lo comparó con  $^{11}\text{C}$ -metionina y  $^{18}\text{F}$ -FDG, reportando sensibilidades de  $^{11}\text{C}$ -acetato,  $^{11}\text{C}$ -metionina y  $^{18}\text{F}$ -FDG de 90%, 100% y 40%, respectivamente; adicionalmente el acetato también proporcionó información sobre el grado, ya que la media del SUV de  $^{11}\text{C}$ -acetato en GAG fue significativamente mayor que en los GBG. Además, el contraste entre el tumor y la captación de tejido normal (relación T/N) fue más alto usando  $^{11}\text{C}$ -acetato y  $^{11}\text{C}$ -metionina que usando  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>61</sup>. Sin embargo, Liu comparó la sensibilidad de  $^{18}\text{F}$ -FDG y  $^{11}\text{C}$ -acetato en la detección de meningiomas (neoplasias relativamente benignas) donde se demostró que  $^{18}\text{F}$ -FDG podría diferenciar el grado I de los meningiomas grado II-III, mientras que  $^{11}\text{C}$ -acetato no pudo, lo que condiciona una entidad con resultado falso positivo<sup>62</sup>.

Kim estudió la correlación entre los valores clínicos obtenidos en PET  $^{11}\text{C}$ -acetato en GBG y GAG, donde se reporta que el índice de captación (T/F) difería significativamente entre los GBG y GAG, y mostró la capacidad de diferenciar aún más el grado III de los tumores de grado IV. Adicionalmente se encontró que el T/F y volumen tumoral metabólico (VTM) son factores pronósticos independientes y predijeron mejor la supervivencia que el grado de la OMS<sup>63</sup>.

### **2.2.3 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)**

La Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único (SPECT, por sus siglas en inglés Single Photon Emission Computed Tomography) es una técnica de medicina nuclear que utiliza las radiaciones gamma directas emitidas por radioisótopos de vida media más larga, como  $^{99m}\text{Tc}$ . Es una herramienta ampliamente disponible y más barata que el PET, con buena sensibilidad ( $10^{-10}$ - $10^{-11}$  mol/l) y resolución espacial limitada (7-15 mm). Es útil para distinguir las lesiones benignas de malignas, predecir el grado histológico tumoral y como evaluación pre quirúrgica (extirpación completa y/o biopsia)<sup>1</sup>. Dentro de los radiotrazadores más utilizados para el estudio de tumores cerebrales se encuentran  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.

#### **2.2.3.1 $^{201}\text{Tl}$ ( $^{201}\text{Tl}$ )**

$^{201}\text{Tl}$  es un análogo del ion potasio, su entrada a las células depende de la bomba dependiente de Na-K-ATPasa. Es un radionúclido producido por ciclotrón fácilmente disponible que se descompone por captura de electrones con una vida media de aproximadamente 73 horas. Su biodistribución es hígado, bazo, riñones, miocardio, tiroides, plexos coroideos de los ventrículos laterales y testículos. Es el trazador más frecuentemente utilizado para SPECT en la evaluación de tumores cerebrales. La localización de  $^{201}\text{Tl}$  dentro de los tumores parece estar influenciada por la vascularización del tumor, la celularidad, la tasa metabólica tumoral y el tipo histológico del tumor. Su captación no se ve afectada por el uso de esteroides. Se ha utilizado también para diferenciar GBG y GAG<sup>64</sup>.

Se ha reportado que  $^{201}\text{Tl}$  proporciona una especificidad 43-100%, sensibilidad 84-100%, VPP 40-100% y VPN 23-100% para diferenciar la radionecrosis de la recidiva tumoral<sup>65</sup>. Así mismo, se demostró la mayor sensibilidad que brinda la evaluación de recurrencia de gliomas con el uso combinado de RM y  $^{201}\text{Tl}$  versus RM y  $^{18}\text{F}$ -FDG (97% versus 83%, respectivamente)<sup>66</sup>.

Se ha documentado que el SPECT con  $^{201}\text{Tl}$  puede desempeñar un papel en la predicción de la progresión temprana del tumor, no solo en GBG resecaos, sino

también en los diagnosticados por biopsia. Por lo tanto, se sugiere que los pacientes con astrocitomas de bajo grado establecidos a partir de una biopsia se consideren grupos de alto riesgo para la progresión temprana si el tumor muestra una captación alta de  $^{201}\text{Tl}$ , incluso si el tumor muestra poca actividad proliferativa en el examen histopatológico<sup>67</sup>.

El  $^{201}\text{Tl}$  es superior a otros trazadores por su biodistribución ya que no se concentra de manera normal en parénquima cerebral sano, sin embargo, los valores de certeza diagnóstica son muy variables por la baja resolución espacial y la emisión de fotones de baja energía (69 keV), aunado a la dosimetría alta, lo que limita la dosis de administración<sup>68</sup>.

### **2.2.3.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Metoxi Isobutil Isonitrilo SESTAMIBI ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI).**

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  es el radionúclido más utilizado actualmente para SPECT. Es un isómero nuclear metaestable de Tecnecio-99 ( $^{99}\text{Tc}$ ), simbolizado como  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , producto de un generador de Molibdeno-99m ( $^{99\text{m}}\text{Mo}$ ). Dentro de sus características cuenta con un peso muy elevado (599 Ci  $\mu\text{mol}^{-1}$ ), energía gamma favorable (140 KeV), riqueza fotónica (90%) y corta vida media (6.0058 horas), lo que lo hace ideal para los estudios biomédicos tipo SPECT. Sin embargo, la química del Tc es complicada, en la mayoría de los procedimientos de marcado el elemento debe reducirse a partir del estado de valencia +7 y esto suele hacerse con ion estanoso. Varios compuestos del Tc son quelatos, lo que implica un enlace complejo en dos o más sitios del ligando<sup>69</sup>.

El sestamibi es un catión lipofílico de la familia de los isonitrilos (2-metoxi-isobutil isonitrilo hexaquis). El mecanismo de captación es por difusión pasiva a través de las membranas y mitocondrias en respuesta a los potenciales transmembrana, es muy influenciado por las cargas negativas sobre la mitocondria y el aumento de la densidad mitocondrial y vascularidad que están presentes en las células tumorales. El  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmín es similar al sestamibi, con una eliminación rápida y acumulación principalmente en miocardio con escasa retención en tejido cerebral<sup>70</sup>.

Las imágenes de SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI son superiores en calidad respecto a  $^{201}\text{Tl}$ , debido a las propiedades físicas favorables que resultan en una mejor relación tumor/fondo, por lo que se ha sido utilizado clínicamente para evaluar tumores malignos cerebrales. El  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI muestra biodistribución en tejidos epicraneales, plexos coroideos y glándula pituitaria, sin concentración intraparenquimatosa. Existe una concentración anormal incrementada en tumores GBG y otros tumores malignos como los meduloblastomas, linfomas primarios cerebrales y metástasis cerebrales de tumores sistémicos, lo cual está relacionado con el porcentaje de células en fase S y el nivel de aneuploidía del tumor cerebral<sup>68,71</sup>.

Se ha demostrado que el SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI tiene una alta precisión diagnóstica para la detección de recurrencia de glioma en pacientes que se han sometido a radioterapia, con una sensibilidad 85-93% y especificidad 86-96%<sup>72</sup>. Dentro de los falsos negativos se encuentran los GBG y como falsos positivos la necrosis post-radiación (NR) debido a una reacción gliótica o cambios inflamatorios<sup>73</sup>.

## **2.3 ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DE PRÓSTATA (PSMA).**

El antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA) también conocido como Glutamato carboxipeptidasa II (GCP II), N-acetil-L-aspartil-L-glutamato peptidasa I (NAALADasa I) o N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG) peptidasa, es una proteína transmembrana que está codificada en el brazo corto del cromosoma 11 por el gen de la hidrolasa de folato (FOLH1) en humanos. Es una proteína transmembrana glicosilada (100-120 kDa) que pertenece a la familia de las exopeptidasas zinc-dependientes con actividad glutamato-carboxipeptidasa. Está compuesta por 750 aminoácidos (AAs) distribuidos en tres dominios: componente intracelular (19 AAs), transmembranal (24 AAs) y extracelular (707 AAs); éste último contiene dos dominios ricos en prolina y glicina con función desconocida y un dominio catalítico, que contiene el sitio de unión para pequeños inhibidores de PSMA. Dicho sitio activo de fijación está formado por un átomo de Zinc que coordina el ensamblaje de histidina, aspartato terminal o histidina rodeado por moléculas de agua. Es importante conocer la estructura molecular para poder realizar para su adecuado marcaje con radionúclidos<sup>74</sup>.

El PSMA se definió originalmente por el anticuerpo monoclonal (MAb) 7E11 derivado de la inmunización con una preparación de membrana parcialmente purificada a partir de la línea celular de adenocarcinoma prostático (CP)<sup>75</sup>.

### **2.3.1 ROL DE PSMA EN PROCESOS FISIOLÓGICOS Y FISIOPATOLÓGICO.**

El PSMA pertenece a las proteínas transmembrana de tipo II, que sirven como proteínas de transporte o de unión o tienen actividad hidrolítica. La actividad enzimática de PSMA se localiza en el dominio extracelular, como ya se había comentado previamente, y se ha documentado que fisiológicamente la proteína se expresa predominantemente en el lado apical de la membrana del epitelio de la próstata, la vejiga urinaria, los túbulos proximales del riñón, el hígado, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon, las trompas de Falopio y los túbulos seminíferos testiculares, las neuronas y astrocitos del hipocampo, glándula suprarrenal y estroma ovárico<sup>76-78</sup>.

La expresión de PSMA también se detectó en tejidos reparadores y regenerativos no neoplásicos, como los vasos del endometrio proliferativo, en los vasos del tejido de granulación de la válvula cardíaca, pleura y en menor medida en cicatrices queloides<sup>79</sup>.

La proteína actúa como glutamato carboxipeptidasa en diferentes sustratos alternativos, incluido el folato nutriente y el neuropéptido NAAG. En el cerebro, PSMA media la conversión de NAAG, que es un neurotransmisor, a NAA y glutamato libre y, por lo tanto, se llama NAALDasa. En el intestino delgado, se le conoce como FOLH1 o GCPII, ya que escinde glutamato del folato de poli- $\gamma$ -glutamato de manera similar a una exopeptidasa. La sobreexpresión de esta proteína en el cerebro puede estar involucrada en una serie de afecciones patológicas asociadas con la excitotoxicidad del glutamato; así como una mutación en este gen puede estar asociada con una absorción intestinal deficiente de los folatos de la dieta, lo que resulta en niveles bajos de folato en la sangre y la consiguiente hiperhomocisteinemia <sup>77, 80</sup>.

Para realizar la actividad enzimática de FOHL1 y NAALDasa, es necesaria la dimerización de PSMA. Las fosas recubiertas de clatrina median la internalización constitutiva y espontánea de PSMA. Tras la unión de un ligando y la internalización, el complejo ligando-PSMA se acumula en el endosoma. El motivo MXXXL en la cola citoplasmática de PSMA es necesario para la internalización. La eliminación de la primera o la última posición de la secuencia peptídica, elimina la internalización, mientras que los aminoácidos intermedios son, hasta cierto punto, prescindibles. En el proceso de internalización, la cola citoplasmática de PSMA se une a Filamina a (FLNa), una actina proteína de reticulación, en la membrana plasmática. La asociación con FLNa conduce a la localización de PSMA en el compartimento endosomal de reciclaje, sugiriendo un papel en la motilidad celular. Sin FLNa, el PSMA se acumula en vesículas distribuidas a lo largo del citoplasma. Dependiendo del ligando, la unión puede aumentar la tasa de internalización de manera dependiente de la dosis. La incubación de PSMA con el sustrato natural NAAG no tiene efecto sobre la tasa de internalización, mientras que la coincubación con el anticuerpo murino (mAb) J591 aumenta el proceso de

internalización. Estos resultados indican que el sustrato en sí tiene un impacto en la cinética de internalización y el PSMA podría funcionar como un transportador para un ligando putativo<sup>81-83</sup>.

Se conocen tres variantes empalmadas alternativamente de PSMA: PSM', PSM-C y PSMA-D. Se demostró que la proporción entre la variante PSMA y PSM' (PSMA/PSM') empalmadas alternativamente se correlaciona con la puntuación de Gleason en pacientes con CP<sup>84</sup>. Las células de próstata normales expresan predominantemente las transcripciones de la forma truncada PSM', que carece de dominios intracelulares y transmembranales y reside en el citoplasma. Esta forma truncada está menos glicosilada y, por lo tanto, probablemente carece de actividad enzimática, ya que se informó que el patrón de glicosilación influye en la actividad enzimática de la carboxipeptidasa y la hidrolasa de folato<sup>85, 86</sup>.

El folato es necesario para el crecimiento celular, en este sentido, la proporción entre PSMA y PSM aumenta en las células cancerosas, lo que puede permitir un suministro suficiente de folato a través de la sobreexpresión de PSMA y proporciona una ventaja de crecimiento, ya que los receptores de folato están presentes en la membrana de las células epiteliales<sup>87</sup>. El tejido benigno de la próstata revela una expresión luminal de PSMA disminuida o ausente, la cual aumenta en tejido prostático maligno como Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP), adenocarcinoma y metástasis<sup>88</sup>.

En el cerebro, PSMA es una enzima unida a la membrana que se encuentra en la cara extracelular de la glía. Su sustrato, NAAG, se encuentra en muchos tipos de células neuronales en el cerebro, la médula espinal y los nervios periféricos. Hay al menos dos funciones distintas de neurotransmisores para NAAG, en condiciones basales, cuando la actividad de PSMA/GCPII es relativamente baja, NAAG reduce la actividad sináptica a través de la activación del receptor metabotrópico de glutamato III y el bloqueo del receptor de NMDA. Sin embargo, durante las condiciones estimuladas, la liberación de NAAG y la actividad de PSMA/GCPII se potencian dando como resultado un exceso de generación de glutamato y una activación patológica del receptor. Alrededor del 80-90% del

glutamato en las neuronas se recicla a través del ciclo de glutamato-glutamina y, por lo tanto, un reciclaje regulado de glutamato mantiene el funcionamiento adecuado del cerebro<sup>89</sup>.

Se ha documentado que algunos trastornos neurológicos, como la esquizofrenia, Alzheimer, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica muestran niveles de PSMA desregulados<sup>90-92</sup>.

Bacich y colaboradores observaron que los ratones que carecían de PSMA/GCPII eran resistentes al daño nervioso inducido a través de condiciones físicas, químicas e hipóxicas, lo que confirma que el PSMA en estas condiciones escinde el NAAG neuroprotector liberado por las neuronas dañadas al NAA y al glutamato excitotóxico, exacerbando el daño nervioso<sup>93</sup>.

La expresión de PSMA en el tracto gastrointestinal es responsable de la hidrólisis de los glutamatos ligados a gamma a partir de folatos poligammaglutamatos que se encuentran en los alimentos dejando intacto el glutamato de folato ligado a alfa. El folato se transporta a los enterocitos y posteriormente al hígado con fines nutricionales<sup>94</sup>. Rais y colaboradores demostraron un incremento en la expresión de PSMA y su actividad enzimática de 4-41 veces en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>95</sup>.

La expresión de PSMA a nivel renal es elevada en un subconjunto de túbulos proximales constituidos por ligandos de bajo peso molecular. No hay evidencia de ningún sustrato enzimático específico para PSMA en los riñones ni por qué parece que solo un subconjunto de túbulos proximales expresan PSMA<sup>96</sup>.

### **2.3.2 ROL DE PSMA EN CÁNCER**

La porción extracelular del PSMA expresa tanto la actividad de la folilpoliglutamil hidrolasa como la neurocarboxipeptidasa. PSMA se expresa en células epiteliales de próstata benigna, hiperplasia de próstata, atrofia inflamatoria proliferativa premaligna (AIP), NIP y más intensamente en células de CP con puntaje alto en la escala de Gleason. Casi todas las células tumorales de grado 4 de Gleason expresan cantidades excesivas de PSMA de superficie. La tinción con PSMA fue

positiva para el 49% de NIP de alto grado y solo el 6% de las células de próstata normales<sup>97</sup>. La expresión de PSMA en el epitelio de la próstata disminuye con la testosterona y aumenta en pacientes con CP y resistencia a la castración (CPRC). A medida que aumenta el grado de Gleason y el estadio clínico, la aceleración de la proliferación celular requiere un mayor suministro de nutrientes y el PSMA podría ayudar a las células a adquirir folato eliminando folatomonoglutamatos de las células inflamatorias apoptóticas circundantes. El peso molecular más ligero, las llamadas variantes de empalme de PSMA, denominadas PSM', están presentes en grandes cantidades dentro del citoplasma de las células de próstata normales. PSM' y sus congéneres están altamente expresados en la próstata normal y en los tumores de bajo grado que retienen tanto la actividad enzimática de FPH como de la neurocarboxipeptidasa. La expresión extensa de PSM' hace que las células sean vulnerables a la pérdida de folatemonoglutamatos que causan supuestamente una deficiencia de folato intracelular. Los folatos poligamma-glutamatos liberados de células tumorales muertas y moribundas son hidrolizados por el PSMA a folatos, y ahora pueden ser absorbidos por células tumorales sanas cercanas mediante el PCFT (transportador de folato acoplado de protones), FR (receptor de folato) o RFC (reducido portador de folato). Una vez dentro de la célula, el folato es nuevamente poliglutamato y se utiliza para la síntesis de poliamina, las reacciones de metilación y la síntesis de nucleótidos necesaria para la proliferación celular. El glutamato libre liberado por esta reacción puede ser absorbido por un receptor de glutamato, estimulando las vías de crecimiento proliferativo. Con el tiempo, es concebible que tal deficiencia crónica específica de la célula pueda transformar las células en un fenotipo maligno<sup>98, 99</sup>.

Originalmente se pensaba que la proteína PSMA se expresaba estrictamente en el tejido prostático, pero estudios recientes han demostrado la expresión de la proteína PSMA en la neovasculatura tumoral no prostática, por ejemplo, carcinoma renal de células claras, carcinoma vesical, carcinoma testicular, adenocarcinoma de colon, GMB, melanoma maligno, carcinoma del conducto pancreático, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, sarcoma, carcinoma de mama entre otros. Chag y colaboradores demostraron por medio de inmunohistoquímica la expresión de la proteína en el endotelio de neovasculatura

asociada a tumores de múltiples tumores malignos sólidos no prostáticos y la ausencia de expresión de PSMA en las células endoteliales vasculares en tejido benigno<sup>100-105</sup>.

El mecanismo propuesto para la angiogénesis supone que la activación y adhesión de las células endoteliales es una consecuencia de la digestión con laminina a través de la matriz metaloproteinasas-2 (MMP-2) y MMP-9. Los péptidos de laminina generados por PSMA, especialmente LQE, activan las células endoteliales y su migración a través de la unión a integrinas ( $\alpha 2\beta 1$  y  $\alpha 3\beta 1$ ) y fosforilación concomitante de la quinasa de adhesión focal (FAK), lo que aumenta la adhesión celular de una manera dependiente de la dosis y mejora la angiogénesis<sup>106-110</sup>.

Investigaciones posteriores demostraron que PSMA puede activar las GTPasas RAS, RAC1, MAPK, p38 y ERK1/2. La fosforilación de p38 y ERK1/2 es capaz de activar NF- $\kappa$ B y, por lo tanto, induce la regulación positiva transcripcional de la interleucina 6 (IL-6) y la quimiocina 5 (CCL5), ambas conocidas por su participación en la regulación de la proliferación, apoptosis y angiogénesis<sup>111</sup>. Asimismo, PSMA se asocia en un complejo macromolecular con FLNa, integrina  $\beta 1$ , fósforo-p130CAS, fósforo c-Src y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El complejo asociado activa la integrina  $\beta 1$  y fosforila c-Src y por lo tanto a EGFR, posteriormente activa la ruta PI3K-AKT/mTOR/BAD y MAPK induciendo la proliferación y resistencia a la apoptosis<sup>112, 113</sup>.

Cabe destacar que la actividad de PSMA no es necesaria para la viabilidad o morfogénesis de las células endoteliales. Los ratones que no expresan PSMA se desarrollan normalmente, lo que significa que PSMA no es esencial para la angiogénesis fisiológica, sino que participa en los mecanismos de respuesta patológica<sup>107,108</sup>. La falta de PSMA tampoco afecta la angiogénesis retiniana normal, mientras que la expresión de PSMA puede inducir el crecimiento avascular<sup>109</sup>. Se ha documentado que las células endoteliales de la neovasculatura asociada a tumores sintetizan la proteína PSMA y no secuestran la proteína del suero o de las células estromales circundantes. En contraste con la

neovasculatura asociada a tumores, los tumores vasculares benignos no expresaron PSMA<sup>100</sup>.

### **2.3.3 ROL DE PSMA EN GLIOMAS**

La angiogénesis tumoral desempeña un papel central en el desarrollo, invasión y progresión tumoral<sup>114</sup>. PSMA es cualitativamente único y distinto de otros marcadores de neovasculatura que se están explorando actualmente, como VEGF, endogлина o integrinas, que están implicadas en el proceso general de angiogénesis y no son específicas de la neovasculatura tumoral<sup>115</sup>.

La expresión de PSMA en la neovasculatura de tumores cerebrales se ha demostrado histológicamente solo en gliomas y metástasis de cáncer de mama. Wernicke y colaboradores evaluaron 32 casos de GMB, todos ellos revelaron la expresión de PSMA en su vasculatura, independientemente de la morfología de las células endoteliales, por lo que llegaron a la conclusión de que el PSMA podría ser un nuevo objetivo terapéutico vascular<sup>116</sup>. Nomura también documentó la sobreexpresión de PSMA en células tumorales del cerebro y, especialmente, en los vasos sanguíneos del tumor en gliomas humanos de grados I y IV, siendo mayor para GBM ( $p < 0.01$ ). El tejido cerebral normal de los pacientes con tumores y no portadores de tumores tenía una pequeña cantidad de células positivas para PSMA, mientras que la microvasculatura no tenía tinción. El nivel de expresión de PSMA para los tumores de grado IV fue tres veces mayor que el observado en el tejido cerebral normal<sup>117</sup>.

En los tumores cerebrales, debido a que el tejido tumoral podría estar protegida por la BHE, el endotelio se expone comúnmente a un posible anticuerpo radiomarcado, por lo tanto, apuntar al endotelio en tumores cerebrales parece más atractivo. Histológicamente, el GBM revela una alta densidad de vasos, lo que indica una actividad angiogénica significativa<sup>118</sup>. En otro estudio se valoró la expresión de PSMA en 72 gliomas donde se reportó que no todos los casos de GBM tuvieron un resultado positivo para PSMA (33% de GAG y 8% de GBG)<sup>119</sup>. Los diferentes patrones de expresión de PSMA entre varios estudios informados podrían deberse al uso de varios clones de anticuerpos dirigidos a diferentes

epítomos antigénicos.

Por lo tanto, la PSMA es potencialmente un marcador ideal de neovasculatura asociada con ciertos tipos de tumores cerebrales.

## 2.4 IMAGEN MOLECULAR DIRIGIDA A PSMA

Los estudios PET y SPECT son importantes herramientas de imagen, ya que ofrecen varias ventajas en comparación con otras modalidades de imagen, incluida la capacidad de rastrear eventos bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos con una sensibilidad exquisita ( $10^{-11}$  a  $10^{-12}$  mol L y  $10^{-10}$  a  $10^{-11}$  mol L para PET y SPECT, respectivamente)<sup>1,34</sup>. En consecuencia, estas técnicas se han utilizado ampliamente en entornos biomédicos y clínicos para controlar la progresión de diversas enfermedades malignas, especialmente cánceres agresivos. Un radiotrazador ideal diseñado para dirigirse a un biomarcador particular debe tener varias características clave, que incluyen: alta afinidad y especificidad de unión por su objetivo deseado, adecuada relación T/F, alta estabilidad metabólica y baja inmunogenicidad y toxicidad.

Como con la mayoría de los descubrimientos, la historia de PSMA comenzó con el desarrollo de la línea celular de CP<sup>120</sup>. en 1983. Fue el primer modelo celular que mantuvo una serie de marcadores biológicos clave de acuerdo con CP humanos reales tanto in vitro como in vivo. Posteriormente se informó sobre el desarrollo de un anticuerpo monoclonal de ratón, 7E11-C5, para las membranas de esta línea celular<sup>75</sup>. Este anticuerpo finalmente se usó para desarrollar el primer agente de imágenes marcado con <sup>111</sup>In aprobado por la FDA para el CP, llamado *Prostascint<sup>TM</sup>*, el cual reacciona con un epítomo intracelular de PSMA que solo se expone en células necróticas, por lo que su rendimiento diagnóstico era bajo<sup>121</sup>.

Posteriormente varios grupos investigaron anticuerpos y moléculas pequeñas inhibidores de PSMA dirigidos al dominio catalítico del receptor (externo) para PET y SPECT para la obtención de imágenes de CP en modelos predominantemente preclínicos basados en radionúclidos como <sup>11</sup>C, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>99m</sup>Tc, <sup>18</sup>F, <sup>111</sup>In, <sup>89</sup>Zr y <sup>68</sup>Ga, entre otros<sup>122-135</sup>.

Actualmente la imagen molecular dirigida a PSMA está enfocada principalmente al diagnóstico, estadificación, monitoreo y terapia del CP, sin embargo, el estudio de la angiogénesis en tumores no prostáticos es de gran importancia. La angiogénesis tumoral ha atraído una atención creciente debido a su potencial como un marcador valioso en el diagnóstico diferencial de los tumores cerebrales, así como a un nuevo objetivo terapéutico, por lo que la obtención de imágenes de la neovasculatura tumoral de forma precisa y no invasiva puede desempeñar un papel importante en la orientación de terapias anti-angiogénicas asociadas a terapias convencionales. Una ventaja de la imagen molecular dirigida a la neovasculatura tumoral es que, en los tumores cerebrales, incluido GBM, la BHE protege la masa tumoral, al menos parcialmente, por lo que el endotelio del tumor cerebral puede exponerse mucho más fácilmente que la sustancia tumoral y así se asegura mayor precisión diagnóstica<sup>136</sup>.

Cabe mencionar que también se ha reportado captación de <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 en lesiones no malignas (falsos positivos) como la enfermedad de Paget<sup>137</sup>, las fracturas curativas<sup>138</sup>, neumonía, atelectasia, artritis osteodegenerativa, policitemia vera, que indican la sobreexpresión de PSMA en tumores no tumorales<sup>139</sup>.

#### **2.4.1 PET**

La biodistribución del PSMA, también conocido como Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-<sup>68</sup>Ga(HBED-CC), fue descrita por el Dr. A. Afshar-Oromieh en una cohorte de 37 pacientes, en los cuales se demostró captación fisiológica habitual intensa en riñones y glándulas salivales, así como moderada en glándulas lagrimales, hígado, bazo e intestino (predominantemente pero no exclusivamente en intestino delgado), con óptimo contraste de la lesión tumoral con respecto al fondo con una hora de tiempo entre la adquisición y la administración del trazador<sup>140</sup>. Actualmente se utilizan ampliamente para la detección, clasificación, respuesta al tratamiento y evaluación de recurrencia del CP<sup>141-145</sup>.

Últimos informes sugieren la utilidad de la obtención de imágenes PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 en neoplasias no prostáticas, por ejemplo, carcinoma renal<sup>146</sup>, carcinoma hepatocelular<sup>147</sup>, cáncer de mama<sup>148</sup>, carcinoma papilar de tiroides<sup>149</sup>,

carcinoma de pulmón de células no pequeñas<sup>150</sup>, carcinoma rectal<sup>151</sup>, linfoma folicular<sup>152</sup> y GBM<sup>153</sup>.

De manera particular, los GBM son tumores altamente vascularizados y la expansión de los vasos de nutrientes es un factor importante en su crecimiento<sup>4</sup>. Sasikumar y colaboradores compararon la utilidad del PET/CT con <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 y <sup>18</sup>F-FDG en el diagnóstico de 10 pacientes con tumores cerebrales, en donde <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 mostró mayor relación T/F que <sup>18</sup>F-FDG en todos los casos, lo que resulta en una mejor visualización de la enfermedad metabólicamente activa<sup>154</sup>. La principal ventaja de <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 sobre <sup>18</sup>F-FDG es la capacidad de obtener imágenes de alto contraste debido a la ausencia de captación fisiológica del marcador en el parénquima cerebral normal.

En otro estudio se evaluó la obtención de imágenes PET/CT con <sup>18</sup>F-DCFPyL, molécula dirigida a PSMA, con evidencia de su sobreexpresión en neovasculatura de GBM y células tumorales de astrocitoma anaplásico<sup>155</sup>. La alta expresión de <sup>68</sup>Ga-PSMA en GBM sugiere un uso potencial en la terapia con radionúclidos emisores  $\alpha/\beta$ <sup>156</sup>.

Matsuda estudió la expresión de PSMA en 83 tumores cerebrales (gliomas, tumores cerebrales metastásicos, linfomas primarios del SNC o necrosis por radiación) mediante PET con <sup>89</sup>Zr-Df-IAB2M (minicuerpo anti-PSMA) con corroboración por IHQ. Se reportó que PSMA fue altamente expresado en el endotelio vascular de GAG y tumores cerebrales metastásicos con una buena correlación visual con la imagen molecular; mientras que el linfoma primario de SNC (LPSNC) y necrosis por radiación (NR) mostraron pobre expresión endotelial. Se observó una tendencia hacia una correlación positiva entre el grado de captación de <sup>89</sup>Zr-Df-IAB2M y los niveles de expresión de PSMA en muestras de tumores. La imagen PET de PSMA con <sup>89</sup>Zr-Df-IAB2M puede tener un valor potencial en el diagnóstico diferencial de GAG con LPSNC o NR<sup>157</sup>.

Adicionalmente puede ser una herramienta útil en la predicción de la eficacia y

respuesta al tratamiento con bevacizumab en pacientes con GAG. Recientemente, la terapia antiangiogénica, representada por el bevacizumab, se ha aplicado ampliamente como un nuevo enfoque de tratamiento para tumores altamente vascularizados. Uno de los desafíos más importantes de la terapia con bevacizumab es la falta de biomarcadores probados para predecir la respuesta terapéutica<sup>158,159</sup>. Para superar estos problemas, se han realizado varios intentos para evaluar la utilidad potencial de los diferentes tipos de PET con trazadores como <sup>18</sup>F-fluoromisonidazol (FMISO), un derivado de nitroimidazol útil en la detección de tejido hipóxico viable independientemente de la anatomía y perfusión tumoral. Un estudio previo mostró la correlación entre la captación preoperatoria de FMISO en tumores y la expresión de VEGF, lo que sugiere el potencial de la captación de FMISO como biomarcador del tratamiento antiangiogénico en GAG<sup>160</sup>.

Aunque se han mostrado resultados relativamente alentadores con marcadores de PET, aún no se ha desarrollado la predicción de la eficacia antes del tratamiento y la evaluación temprana de las respuestas al tratamiento con bevacizumab. Hasta la fecha, no se han establecido técnicas de imagen para evaluar la angiogénesis tumoral en sí, aunque existen varias modalidades de imagen que evalúan la angiogénesis tumoral a través de la perfusión sanguínea tumoral. A diferencia de otras dianas angiogénicas como VEGF, endoglinina o integrinas, que están involucradas en la vasculatura normal así como en la neovasculatura tumoral, la expresión de PSMA específicamente en la neovasculatura tumoral lo convierte en una diana ideal para evaluar la angiogénesis tumoral<sup>115</sup>. Por lo tanto, las imágenes PET con <sup>89</sup>Zr-Df-IAB2M (y otras moléculas dirigidas a PSMA) pueden desempeñar un papel potencial para superar estos problemas. Bevacizumab también se ha sugerido como una modalidad de tratamiento eficaz para la necrosis cerebral por radiación en informes recientes<sup>161</sup>. Sin embargo, las imágenes PET con <sup>89</sup>Zr-Df-IAB2M no serían útiles para el tratamiento con bevacizumab para la necrosis por radiación porque PSMA no se expresa en el endotelio vascular de ésta entidad.

El LPSNC y los GAG requieren diferentes indicaciones quirúrgicas; es preferible la

resección extensa en los GAG, mientras que generalmente se recomienda que el linfoma primario SNC se trate mediante biopsia. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial preoperatorio es altamente relevante clínicamente, sin embargo, hasta la fecha, no se ha establecido un estándar de oro para éste fin. Del mismo modo, la NR y el GAG recidivante requieren diferentes estrategias terapéuticas, aunque a menudo es difícil distinguir la NR de la recurrencia de glioma debido a las características de imagen similares<sup>157</sup>.

En otro estudio se evaluó el uso del PET con <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 en 15 pacientes con glioma (10 recurrencia, 2 primario/metástasis y 3 post-quirúrgicos y previo a RT). El estudio fue positivo en 9 de 10 tumores recurrentes, en donde el caso negativo correspondió a tejido inflamatorio, por lo que el uso de <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 en la evaluación de glioma recurrente parece prometedor<sup>162</sup>.

Recientemente Verma et al, comparó PET/CT <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 y <sup>18</sup>F-FDG preoperatorio en 10 pacientes con glioma de recién diagnóstico detectado por RM, donde se reportó la expresión de PSMA in vivo en todos los pacientes con glioma, con diferencia significativa del SUVmax entre GBG y GAG (16.93 y 2.93, respectivamente); así como la relación T/F (13.95 y 3.42, respectivamente) y el índice de proliferación MIB-1 (17.31 y 3.3, respectivamente). Con estos resultados como base, ciertos pacientes podrían beneficiarse de la terapia con radionúclidos dirigida a PSMA<sup>165</sup>.

A pesar de la evidencia existente acerca de la correlación de la expresión de PSMA en neovasculatura tumoral y su ausencia en tejido normal, se ha reportado solo un caso de radionecrosis cerebral con captación de <sup>18</sup>F-DCFPyL (falso positivo)<sup>164</sup>.

#### **2.4.2 SPECT**

La disponibilidad de gammacámaras y equipos híbridos de tipo SPECT/CT es mucho mayor en comparación con los equipos de PET/CT disponibles en nuestro país, por tal motivo, se ha buscado la necesidad de marcar este novedoso agente

con el radionúclido de mayor disponibilidad y mejor costo, el  $^{99m}\text{Tc}$ .

#### 2.4.2.1 $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA

El  $^{99m}\text{Tc}$  sigue siendo el radionúclido más utilizado para el diagnóstico por imágenes y se han informado varios estudios preclínicos de diferentes inhibidores de  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA ( $^{99m}\text{Tc}$ -iPSMA)<sup>165-167</sup>. La disponibilidad de procedimientos de radiomarcaje simples, eficientes y reproducibles es esencial para el desarrollo de nuevos radiofármacos SPECT para la traducción clínica. Un estudio realizado por Vallabhajosula mostró que la biodistribución de  $^{99m}\text{Tc}$ -tricarbonil-iPSMA en humanos no corresponde a los datos preclínicos, porque la absorción hepática es muy alta para MIP-1404 (alrededor del 18% de ID a las 4 h) con menor eliminación (7%) que MIP-1405 (26%) a las 4 h<sup>168</sup>.

Ferro y colaboradores sintetizaron la molécula  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Lys(Nal)-Urea-Glu ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA) y se demostró en pruebas “*in vitro*” e “*in vivo*” su alta estabilidad, alta captación tumoral ( $10.22 \pm 2.96\%$  ID/g a 1 h), aclaramiento sanguíneo adecuado con eliminación renal. Las imágenes preliminares en pacientes demostraron la capacidad de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA para detectar tumores y metástasis de CP con una captación hepática considerablemente menor que las obtenidas con MIP-1404<sup>169</sup>.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA es la molécula utilizada en nuestro estudio, validada por la Secretaria de Salud con número de registro sanitario **2764R2017 SSA** (anexo 13.3).

Posteriormente, Santos estudió la biocinética y dosimetría de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA en 16 sujetos (8 sanos y 8 CP) y se reportó una adecuada relación T/F promedio de  $8.99 \pm 3.27$  a las 3 horas, lo que lo convierte en un radiofármaco prometedor para el estudio del CP. La biodistribución es la misma que con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Los órganos que reciben mayor dosis absorbida fueron las glándulas salivales (9.69 mSv), hígado (10.7 mSv), glándulas lagrimales (11.69 mSv) y riñones (28.8 mSv), con una dosis efectiva de  $3,42 \pm 0,78$  mSv. Para dosis efectivas entre 3 mSv y 50 mSv, el riesgo de radiación se considera muy bajo y las dosis se pueden expresar en términos de la cantidad de días de radiación natural

de fondo; en este estudio la dosis es equivalente a aproximadamente 1,6 años de exposición corporal total a la radiación de fondo natural<sup>170</sup>. Cabe recalcar que las dosis efectivas calculadas medias para <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA son comparables a las dosis conocidas de la literatura de los estudios clínicos de <sup>99m</sup>Tc, que suelen ser inferiores a 10 mSv para un estudio diagnóstico<sup>171</sup>. Los radiofármacos marcados con <sup>99m</sup>Tc producen dosis de radiación más bajas (0,004 mSv/MBq) que los marcados con <sup>68</sup>Ga (0,020 mSv/MBq).

García-Pérez y colaboradores compararon <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA y <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT de forma cualitativa y semicuantitativa en 23 pacientes con CP metastásico. Ambos métodos detectaron ganglios linfáticos retroperitoneales y pélvicos con igual precisión diagnóstica. Varios centros utilizan habitualmente la administración de furosemina para mejorar la diuresis y mejorar la calidad de la imagen al reducir los artefactos debido a la alta actividad del ligando <sup>68</sup>Ga-PSMA en vejiga y el sistema del tracto urinario, sin embargo, en este estudio se observó una mejor relación T/F con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA en comparación con <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, con menos actividad vesical, lo que mejora la certeza diagnóstica a nivel pélvico<sup>172</sup>.

Hasta el momento, no conocemos un trabajo que valore la imagen molecular en gliomas con inhibidores de PSMA marcados con <sup>99m</sup>Tc. Esto enfatiza la importancia de los resultados obtenidos en este trabajo con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA como una alternativa eficaz en el diagnóstico, seguimiento, pronóstico, predicción de respuesta a la terapia y diferenciación de recidiva tumoral versus cambios post-tratamiento en pacientes con gliomas cerebrales.

## **2.5 TRATAMIENTO**

### **2.5.1 TERAPIA CONVENCIONAL**

Las tres líneas de tratamiento específico para tumores primarios del SNC son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. El manejo depende de la localización, la histopatología y las características físicas del tumor<sup>1</sup>.

El objetivo de la cirugía es eliminar la mayor cantidad posible de tumor para mejorar la función neurológica. Las técnicas microquirúrgicas son estándar. Las opciones quirúrgicas incluyen biopsia estereotáctica, biopsia abierta, resección subtotal (STR) o resección completa (GTR). El uso de varias herramientas, incluidos los sistemas de navegación quirúrgica con conjuntos de datos de RM funcionales, RM intraoperatoria, ultrasonido, monitorización funcional intraoperatoria y el colorante fluorescente ácido 5-aminolevulínico para visualizar el tejido tumoral, son indispensables para un adecuado abordaje<sup>173</sup>, y aumentar la extensión de la resección al tiempo que minimiza el riesgo de nuevos déficits neurológicos. El uso de potenciales evocados (actividad eléctrica en el cerebro después de un estímulo externo), electromiografía o mapeo en pacientes conscientes bajo anestesia local para monitorear y preservar el lenguaje y la cognición, debe apoyar las resecciones en áreas elocuentes<sup>174</sup>.

Sin embargo, la prevención de nuevos déficits neurológicos permanentes es más importante que el grado de resección, según algunos autores, ya que los gliomas no se curan con cirugía por sí sola, secundario a la existencia de células tumorales infiltradas mucho más allá de la lesión y muestran un crecimiento en forma de red sin evidencia de lesión morfológica. La presencia de déficits postoperatorios secundario a complicaciones emergentes son un factor de pronóstico negativo, por lo que la calidad de vida es una prioridad para los pacientes y cuidadores. El resultado de la cirugía se evalúa mediante RM temprana o TC si la RM no es posible, con y sin imágenes de contraste y difusión, dentro de las primeras 72 horas posteriores a la cirugía y un seguimiento a las 12 semanas para la resolución del edema y valoración más objetiva<sup>172</sup>. Un volumen tumoral residual grande después de la cirugía es un factor de mal pronóstico. Un estudio de 216

pacientes con GBG encontró una tasa de supervivencia general a 5 años del 97% cuando se realizó la resección > 90% y una tasa de supervivencia de 76% a 5 años si el grado de resección fue  $\leq 90\%$ <sup>176</sup>. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con GBG se sometan al mayor grado de resección quirúrgica que puede ser logrado de manera segura.

Otra alternativa para mejorar el rendimiento terapéutico del tratamiento quirúrgico es la cirugía radiodirigida, la cual se basa en la localización intraoperatoria por medio de sondas detectoras de radiación de lesiones que muestran avidéz por ciertos radiotrazadores. Se ha reportado la aplicación de <sup>201</sup>Tl en tumores cerebrales con adecuados resultados<sup>177</sup>.

Posteriormente se otorga RT y/o QT. La RT induce daños graves en el ADN que hacen que las células se sometan a apoptosis debido a roturas de doble cadena. El objetivo de la RT para pacientes con gliomas es mejorar el control local a una relación de riesgo-beneficio razonable preservando la función y aumentando la supervivencia. Existen varias modalidades de tratamiento de radioterapia diferentes en pacientes con tumores cerebrales primarios, incluida la braquiterapia, la RT estereostática fraccionada y la radiocirugía estereostática (SRS). El haz externo fraccionado estándar RT (EBRT) es el enfoque más común. La radiación hipofraccionada es una opción adecuada para pacientes seleccionados (es decir, adultos mayores y pacientes con una EP deficiente). La RT para pacientes con TPSNC se administra dentro de un campo limitado (tumor y envoltente), mientras que la RT en todo el cerebro (WBRT) y la SRS se usan principalmente para metástasis cerebrales<sup>33</sup>. Se recomienda una dosis baja de RT (45–54 Gy) para el tratamiento de GBG (grados I-II), incluidos los casos de alto riesgo. Sin embargo, los GBG que son IDH-wt pueden tener resultados de supervivencia similares en comparación con los GBM que son IDH-wt. Por lo tanto, una dosis de RT de 59.4 a 60 Gy puede considerarse para este subconjunto de pacientes con GBG. La dosis de RT recomendada para los GAG es de 60 Gy en fracciones de 2.0 Gy con un plan inicial de RT de 46 Gy en 2 Gy/fracción seguido de un plan de refuerzo de 14 Gy en 2 Gy/fracción. Los oligodendrogliomas

anaplásicos se tratan convencionalmente a una dosis similar. Dado el mejor pronóstico en estos pacientes, los tratamientos de RT generalmente se administran en una dosis más baja por fracción a 1.8 Gy/fracción para disminuir el riesgo de efectos secundarios tardíos.<sup>33,178</sup>

El estándar actual para la quimioterapia para GBM es TMZ. Descrito por primera vez en 2005, la TMZ y la radioterapia simultáneas aumentaron las tasas de supervivencia medias al 26,5% a los 24 meses, una gran mejora con respecto al 10,4% con la radioterapia sola<sup>179</sup>. TMZ es un agente alquilante que penetra en el cerebro y metila las purinas (A o G) en el ADN e induce la apoptosis. Sin embargo, como se describió anteriormente, los antecedentes genéticos de un GBM afectan en gran medida la efectividad del fármaco. Se encontró que la sensibilidad de TMZ estaba correlacionada con el estado de metilación del promotor de metiltransferasa-O6-metilguanina-ADN (MGMT) en células cancerosas comprometidas con la diferenciación y no en los progenitores similares a tallos. MGMT es un mediador de la reparación de desajustes de ADN que corrige el daño inducido por TMZ<sup>180</sup>. Las concentraciones celulares más bajas de MGMT debido al silenciamiento de genes se correlacionan con una mayor sensibilidad a TMZ y una supervivencia general más prolongada; esto puede ser útil como biomarcador<sup>181</sup>. De hecho, los pacientes con silenciamiento del gen MGMT tuvieron tasas de supervivencia de 21.5 contra 15.3 meses. La eficacia de TMZ en células madre también puede depender de la presencia de MGMT. Las células madre de cáncer de GBM que expresan MGMT no respondieron tan bien como las células madre de cáncer que no expresan MGMT en la misma dosis<sup>182</sup>. La desventaja del uso de TMZ es el riesgo significativo que surge del daño al ADN dependiente de TMZ en células sanas, con mielosupresión (especialmente trombocitopenia) como la toxicidad principal y limitante de la dosis del fármaco. Este riesgo, combinado con la posible ineficacia de las células con GBM, indica claramente que se requieren urgentemente opciones de quimioterapia adicionales. Las Nitrosoureas se han convertido en una segunda opción después de la temozolomida en la mayoría de los países europeos, aunque no hay datos de grandes ensayos comparativos disponibles y los análisis retrospectivos o de subgrupos que sugieran una mayor

eficacia de procarbazona, lomustina y vincristina sobre la temozolomida en pacientes con glioma anaplásico con un buen pronóstico. En contraste con la temozolomida, las nitrosoureas, como la Lomustina, Carmustina, Nimustina y Fotendina, causan leucopenia prolongada y trombocitopenia<sup>183</sup>.

Más recientemente, se ha demostrado que la combinación de radioterapia seguida de quimioterapia con procarbazona, lomustina y vincristina (PCV) mejora significativamente la supervivencia en pacientes con gliomas grados II y III de la OMS con codeleción 1p/19q (oligodendrogliomas en la definición WHO 2016). El tratamiento con PCV también parece mejorar el pronóstico en los astrocitomas IDH mutantes de grado II de la OMS, aunque tanto la supervivencia global como la magnitud relativa del beneficio son menores que para el oligodendroglioma. Como tal, muchos neurooncólogos optan por tratar a los pacientes con gliomas intactos 1p/19q con TMZ<sup>184, 185</sup>.

Una de las principales clases nuevas de agentes terapéuticos se basa en el uso de anticuerpos monoclonales que reconocen los receptores y ligandos de la superficie celular, para prevenir la señalización del receptor a través de la interrupción de las interacciones receptor-ligando y la activación del receptor en sentido descendente. La FDA aprobó Avastin (bevacizumab), un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los tumores de GBM, a medida que crecen, secretan VEGF para promover la neoangiogénesis. La inyección sistémica de Avastin tiene como objetivo bloquear la respuesta al VEGF y, por lo tanto, prevenir la neovascularización del tumor y, en consecuencia, disminuir su tamaño<sup>186</sup>. Este tratamiento desestabiliza el microentorno del tumor y no se dirige a los receptores o antígenos específicos del tumor, lo cual es beneficioso ya que el tratamiento no se limita a un tipo de tumor específico. Por supuesto, hay efectos secundarios causados por un amplio bloqueo de la señalización de VEGF, como la trombosis venosa profunda<sup>187</sup>.

Los datos a largo plazo de RTOG 9802 trial3, que incluyeron pacientes con glioma de grado II de alto riesgo, informaron resultados estratificados por el estado

molecular de IDH. Los pacientes con mutaciones tumorales IDH1 tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente mayor que aquellos sin la mutación y entre aquellos con la mutación IDH1 los pacientes que recibieron procarbazona, CCNU y vincristina más radiación lo hicieron mejor que aquellos recibiendo radioterapia sola<sup>3</sup>.

### **2.5.2 TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTI-PSMA.**

La angiogénesis, esencial para el crecimiento y el desarrollo de tumores primarios y metastásicos, es un proceso complejo que implica una interrelación dinámica entre estimuladores e inhibidores. PSMA es un objetivo único para la anti-angiogénesis porque se expresa de manera selectiva y sistemática en la neovasculatura asociada a tumores sólidos, pero no en vasos normales de tejido benigno. Esto contrasta con otras dianas de células endoteliales, como VEGF, la integrina avb3, CD34 y los receptores Tie, que se expresan normalmente en la vasculatura normal y se regulan al alza en la neovasculatura tumoral. Además, el PSMA tiene actividad hidrolasa de folato que se ha utilizado en una estrategia pro-drogas con agentes citotóxicos. En los últimos años, ha habido un aumento en el desarrollo de diagnósticos y terapias que aprovechan la expresión y la actividad de PSMA/GCPII. Estos incluyen terapia génica, inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia<sup>188</sup>.

El tratamiento con anticuerpos conjugados con citotoxinas o nanopartículas recubiertas con un ligando PSMA conjugado con citotoxinas se está explorando de forma activa<sup>189,190</sup>, y los agentes basados en anti-PSMA han apuntado y eliminado los tumores de próstata en modelos preclínicos. Tales agentes se encuentran actualmente en múltiples ensayos clínicos de Fase II para CP y otros cánceres.

La mayoría de los tumores cerebrales malignos, incluidos el GAG y el tumor cerebral metastásico, presentan una vascularización extensa y pueden ser susceptibles de tratamiento antiangiogénico<sup>191,192</sup>. Aunque el bevacizumab se usa ampliamente para el tratamiento del GAG recurrente, actualmente no hay biomarcadores probados para predecir respuestas o herramientas establecidas

para evaluar las respuestas al tratamiento con bevacizumab<sup>158,159</sup>. Dado que a pesar del tratamiento los GBG a menudo progresan y se transforman en grados altos y formas más agresivas, el uso de nuevos métodos terapéuticos y nuevas estrategias ofrece opciones de tratamiento complementarias para todos los grados de glioma.

Puede ser factible administrar agentes dirigidos a PSMA expresado en el tumor y su microvasculatura para (1) destruir selectivamente los vasos que perfunden el tejido tumoral, (2) lograr altas dosis regionales de medicamentos para superar la resistencia del tumor y (3) proteger los tejidos normales de reserva, que normalmente carecen de expresión de PSMA<sup>193</sup>.

Como se mencionó anteriormente, la expresión de PSMA se ha demostrado en la neovasculatura tumoral del GBM mediante tinción IHQ. El endotelio vascular de los tumores cerebrales malignos es potencialmente accesible para un agente dirigido a PSMA, lo cual es importante ya que los estudios muestran que la masa tumoral puede estar protegida parcialmente de los agentes terapéuticos por la BHE. Actualmente se encuentra en ensayo clínico fase II el uso de un anticuerpo de PSMA-ADC para pacientes con GBM que han progresado después del tratamiento estándar que incluye radiación, TMZ y bevacizumab<sup>194</sup>. Dado que las células endoteliales están ubicadas en la superficie luminal de los vasos sanguíneos, el PSMA-ADC no necesita cruzar la BHE para alcanzar su objetivo. Después de la unión e internalización de PSMA-ADC, el componente citotóxico de PSMA-ADC se liberará y destruirá la neovasculatura que soporta el crecimiento del tumor. Por lo tanto, PSMA-ADC puede ser un tratamiento activo para GBM. Bevacizumab, un inhibidor de la angiogénesis, ha demostrado ser eficaz para mejorar la supervivencia libre de progresión como agente único. Por lo tanto, PSMA-ADC que se dirige a la angiogénesis tumoral por un mecanismo diferente al de bevacizumab, puede ser una modalidad terapéutica novedosa para el GBM. Se está llevando a cabo un estudio de fase 1 de PSMA-ADC en CP y se definió un nivel de dosis de fase 2-2.5 mg/kg IV cada 3 semanas. El tratamiento después del fracaso de bevacizumab para los pacientes con GBM es una necesidad médica no

cubierta importante. Si se demostrara actividad en este ensayo, se propondría un estudio aleatorio definitivo<sup>194</sup>.

En febrero de 2014, GenSpera inició un ensayo clínico de Fase 2 de *Mipsagargin* en pacientes con GBM en la Universidad de California, San Diego Moores Cancer Center, que financia el ensayo, y está dirigido por el Dr. David Piccioni y Dr. Santosh Kesari (NCT02067156). El estudio es un estudio abierto de dos etapas, de un solo brazo, diseñado para evaluar la actividad, la seguridad y la exposición al SNC de *Mipsagargin* en hasta 34 pacientes con GBM avanzado/recurrente. El 18 de noviembre de 2015, la compañía anunció que *Mipsagargin* demostró un beneficio clínico en un subconjunto de pacientes con GBM, y los resultados se presentaron en un póster en la 20ª Reunión científica anual de la Sociedad de Neurooncología. Hasta ahora, 3 de los 11 pacientes evaluables han demostrado al menos una enfermedad estable en la primera evaluación (2 enfermedades estables y 1 respuesta parcial), uno de los cuales cumplió con el objetivo primario de la supervivencia libre de progresión de 6 meses. No se observaron toxicidades limitantes de la dosis. Es importante destacar que, aunque la tinción con PSMA en muestras de tejido tumoral tomadas de pacientes han mostrado variabilidad, los 3 respondedores tienen más de 2+, lo que sugiere que se podría emplear una estrategia de enriquecimiento en estudios futuros al incluir solo a los pacientes con expresión de PSMA en sus tumores. Los resultados preliminares sugieren que el *Mipsagargin* es bien tolerado y puede inducir la estabilización de la enfermedad en pacientes con GBM avanzado/recurrente. El estudio permanece abierto a la inscripción y los resultados serán actualizados<sup>195</sup>.

#### **2.5.2.1 TERAPIA CON RADIONÚCLIDOS <sup>177</sup>Lu-PSMA.**

El diagnóstico por la imagen con PSMA del CP permite la posibilidad de realizar una terapia dirigida, marcando el PSMA con trazadores como el Lutecio-177 (<sup>177</sup>Lu), integrando en el mismo procedimiento la parte diagnóstica y terapéutica, conocido como *Teragnosis* (“visualizar lo que se trata”). Teragnosis es la administración sistémica de radiofármacos con emisión  $\beta$ -/alfa compuestas por un quelante más un péptido específico con el propósito de emitir radiación citotóxica a

un tumor.  $^{177}\text{Lu}$  es un emisor  $\gamma$  y  $\beta^-$  (lo que permite obtener imagen post-tratamiento) con vida media de 162 horas y rango de penetración de 1.7-0.23 mm; fue aprobado en Europa en Septiembre 2017 y en EUA en Enero 2018<sup>196</sup>. La terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA es una terapia de dos etapas. La primera etapa consiste en localizar la propagación del cáncer ( $^{68}\text{Ga}$  o  $^{18}\text{F}$  o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA) y luego usar una molécula de direccionamiento (PSMA-617) con una carga útil radioactiva  $^{177}\text{Lu}$  que destruye las células cancerosas. Investigaciones recientes han demostrado que la terapia molecular con  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 es altamente efectiva y segura para pacientes con CP metastásico resistente a la castración, ya que ha demostrado reducir el dolor, mejorar la calidad de vida y, en algunos casos, extender significativamente la supervivencia en pacientes que han agotado todas las demás terapias. Una de las ventajas que se ha visto, es que a diferencia de la afección sistémica con la quimioterapia,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 libera su carga tóxica directamente en las células del CP condicionando menos efectos adversos<sup>197-199</sup>.

Hasta el momento no existe ningún estudio donde se haya aplicado el principio “Teragnosis” en tumores cerebrales, sin embargo, es una opción terapéutica potencial en el manejo de ésta entidad. Estos datos proporcionan una base para investigaciones más exhaustivas de PSMA en tumores cerebrales; (1) como objetivo para la ablación selectiva de la microvasculatura tumoral, (2) como un medio de concentración preferencial de agentes terapéuticos en el tejido tumoral, y (3) potencialmente para ayudar a comprender la progresión de los GBG a GAG.

En el contexto de un posible tratamiento con ligandos de PSMA radiomarcados, nuestros datos podrían servir para la futura identificación de pacientes que podrían beneficiarse de esta opción terapéutica.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los gliomas son los tumores más frecuentes del SNC, forman un grupo heterogéneo de neoplasias con múltiples tipos histológicos y grados de malignidad. Estudios recientes han demostrado que PSMA no solo se sobreexpresa en células de CP, sino que también en el endotelio neovascular de neoplasias no prostáticas, incluyendo GBM. El patrón de expresión sugiere que PSMA desempeña un papel funcional en la angiogénesis tumoral, por lo que la evaluación *“in vivo”* de la expresión de este antígeno en diferentes grados tumorales mediante imagen molecular no invasiva podría colaborar con un mejor diagnóstico inicial, planeación quirúrgica, seguimiento post-tratamiento, diferenciación de tejido tumoral versus cambios post-tratamiento, y en un futuro muy ambicioso, ser parte de la base para investigaciones adicionales que se centren en la terapia blanco selectiva antiangiogénica (anti-PSMA) en combinación con la terapia estándar actual y así mejorar la eficacia terapéutica. En el contexto de un posible tratamiento con ligandos de PSMA radiomarcados, nuestros datos podrían servir para la futura identificación de pacientes que podrían beneficiarse de esta opción terapéutica.

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PSMA se expresa en el endotelio neovascular de algunos tumores sólidos no prostáticos, incluyendo GBM, sin evidencia de su expresión en las células tumorales o el endotelio de vasculatura normal, lo que hace a PSMA cualitativamente único y distinto de otros marcadores de neovascularización. Su expresión en la neovascularización de tumores cerebrales se ha demostrado histológicamente en gliomas y metástasis de cáncer de mama.

Las observaciones clínicas y preclínicas previas sugieren que el conocimiento de los niveles de expresión de PSMA podrían usarse como un marcador ideal de neovascularización, útil en el diagnóstico, pronóstico, seguimiento, planeación quirúrgica y como objetivo terapéutico, por lo que en los últimos años se ha demostrado un aumento en el desarrollo de terapias que aprovechan la expresión y la actividad de PSMA/GCPII. En consecuencia, se justifica la síntesis y marcado de inhibidores del receptor PSMA como agentes de imagen molecular tumoral. Dado el menor costo y la mayor disponibilidad de equipos SPECT en comparación con PET en nuestro país y en nuestro instituto, se sugiere el marcaje con  $^{99m}\text{Tc}$ . El radiofármaco emergente  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA es una molécula con alta estabilidad y con captación específica tumoral, lo que lo hace un radiotrazador prometedor como agente de imagen específico en el diagnóstico diferencial (radionecrosis vs recidiva tumoral), pronóstico, seguimiento, planificación quirúrgica, predictor de respuesta a la terapia convencional y objetivo terapéutico; todo esto con el propósito de disminuir la probabilidad de recurrencia local y resistencia a la terapia, incrementando la tasa de supervivencia libre de enfermedad.

## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación mediante índices de captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA comparado con el grado histológico de diferenciación en gliomas difusos cerebrales?

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la relación mediante índices de captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA comparados con el grado histológico de diferenciación en gliomas difusos cerebrales.

### 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Calcular especificidad, sensibilidad y valores predictivos de la técnica de imagen SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA en la detección de gliomas difusos cerebrales.
2. Establecer la metodología en nuestro servicio para la ejecución del estudio con SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA.
3. Delimitar un índice de concentración lesión/fondo (L/F) del radiotrazador  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA mediante SPECT en gliomas malignos en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI I.M.S.S.
4. Localizar y clasificar de manera temprana las lesiones intracerebrales potencialmente malignas (gliomas) en la población derechohabiente de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI I.M.S.S.

## 7. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El valor de captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA interpretado mediante índices, será directamente proporcional al grado de diferenciación demostrado en el estudio histopatológico de gliomas difusos cerebrales.

## 8. VARIABLES

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO Y ESCALA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>				
<b>Género</b>	Cualitativa dicotómica	Características que la sociedad establece para cada sexo	Genero informado en historia clínica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Tiempo que ha vivido una persona, contando en años desde su nacimiento	Años cumplidos al momento de la historia clínica	Años (números consecutivos)
<b>CARACTERÍSTICAS DEL SPECT AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO</b>				
<b>SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA.</b>	Cualitativa dicotómica	Estudio SPECT posterior a la administración de <sup>99m</sup> Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA	Interpretación del estudio en el reporte de Medicina Nuclear	1. Positivo: Captación focal y/o difusa del trazador en topografía de lesión tumoral conocida. 2. Negativo: Sin evidencia de concentración del trazador en topografía de lesión tumoral conocida.
<b>Índice Lesión/Fondo de cuentas máximas (L/F<sub>max</sub>)</b>	Cuantitativa discontinua	Valor numérico que expresa la relación entre el número máximo de cuentas en el sitio de la lesión y el número máximo de cuentas en la región contralateral sana.	Interpretación del estudio en el reporte de Medicina Nuclear	L/F
<b>CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS</b>				
<b>Tipo de tumor</b>	Cualitativa policotómica	Variedad histológica	Consignado en el reporte histopatológico.	1. Astrocitoma difuso NOS. 2. Oligodendroglioma NOS. 3. Oligodendroglioma anaplásico NOS. 4. Glioblastoma NOS.
<b>Grado histológico</b>	Cualitativa policotómica	Clasificación de acuerdo a clasificación de tumores cerebrales según la OMS 2016.	Consignado en el reporte histopatológico.	1. Grado II 2. Grado III 3. Grado IV

## **9. METODOLOGÍA**

### **9.1 TIPO DE ESTUDIO**

Analítico, prueba diagnóstica, prospectivo, transversal.

### **9.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes adultos (>18 años) derechohabientes IMSS.
- Sospecha clínica y radiológica de tumor primario de SNC de tipo Glioma y/o recidiva tumoral.
- Pacientes con antecedente de resección quirúrgica total y/o biopsia de tumor cerebral previo a SPECT mayor a 6 meses.
- Resonancia magnética reciente (al menos 1 mes previo).
- Diagnóstico histopatológico (resección total tumoral y/o biopsia) de Glioma difuso (astrocitoma NOS, oligodendroglioma NOS, oligodendroglioma anaplásico NOS, glioblastoma NOS) + Grado histológico I-IV según la OMS 2016.
- Pacientes con consentimiento informado firmado.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Marcaje deficiente del radiofármaco.
- Pacientes claustrofóbicos que no toleren la posición solicitada.
- Pacientes en los que la dosis administrada se haya infiltrado durante la aplicación.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con antecedente de resección quirúrgica total y/o biopsia de tumor cerebral previo a SPECT menor a 6 meses.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que retiren su consentimiento informado o así lo soliciten.
- Pacientes que no completen el protocolo propuesto.

### **9.3 MUESTRA.**

Se incluyeron 37 pacientes adultos adscritos a UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Delegación Sur durante el periodo comprendido entre marzo a junio de 2019, con sospecha diagnóstica por imagen de tumor primario de SNC de tipo Glioma por RM y con programación quirúrgica y/o biopsia; así como con reporte histopatológico con diagnóstico de Glioma difuso (astrocitoma NOS, oligodendroglioma NOS, oligodendroglioma anaplásico NOS, glioblastoma NOS) con grado histológico I-IV según la OMS 2016.

### **9.4 MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA pre-operatorio a 37 pacientes con sospecha diagnóstica de tumor primario del SNC de tipo Glioma detectada por RM previamente. El SPECT se realizó en equipo *Siemens E. Cam Signature* doble detector. Se cuantificó índice de captación Lesión/Fondo (L/F) en el SPECT por medio de software de procesamiento para Análisis volumétrico en estación de trabajo *Syngo Acquisition Workplace*. Los pacientes con diagnóstico confirmado de Glioma difuso (astrocitoma NOS, oligodendroglioma NOS, oligodendroglioma anaplásico NOS, glioblastoma NOS) fueron incluidos en el estudio. Se correlacionó el índice de captación L/F con el grado histológico de diferenciación OMS 2016.

### **RESONANCIA MAGNÉTICA**

La resonancia magnética (RM) estándar fue disponible en todos los sujetos. Se utilizaron equipos MAGNETOM Skyra 3 Teslas en RM y MAGNETOM Symphony, A Tim System 1.5 Teslas eco. Se adquirieron secuencias T1 sagital, T1 axial, T1 coronal, T2 axial, difusión, T1 digital, axial y coronal con gadolinio intravenoso a dosis 0.1 mmol/kg.

## **TÉCNICA DE MARCAJE <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA**

### **Kit para preparación Núcleo-Equipo HYNIC-iPSMA .**

Cada frasco liofilizado contiene: HYNIC-iPSMA 50ug, Cloruro estanoso (SnCl<sub>2</sub>) 20 ug, Acido etilendiaminodiacético (EDDA) 10 mg, N-tris(hidroximetil) metilglicina (tricina) 20 mg, manitol 50 mg, buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0 1.5 ml.

1. Al frasco que contiene el reactivo liofilizado se le añade 1 ml exacto de buffer de fosfatos 0.2 M pH 7, se agita 10 segundos.
2. Inmediatamente adicionar 1 ml exacto de solución de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na, estéril y libre de pirógenos, con una actividad no mayor a 30 mCi. Se agita vigorosamente durante 20 segundos.
3. Colocar el frasco de reacción en un baño de agua hirviendo por 10 minutos. Posteriormente dejar enfriar por 15 minutos a temperatura ambiente.
4. El pH del complejo marcado <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA debe ser 6.0-7.0
5. Cuando no se utilice inmediatamente mantener producto en refrigeración (2-8°C).
6. No usar después de 5 horas de su reconstitución.

Recomendaciones: Antes de efectuar la reconstitución del producto, dejar el frasco fuera del refrigerador hasta que alcance la temperatura ambiente. Nunca emplear un volumen total mayor a 2 ml para su reconstitución. Producto estéril.

## **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT) CEREBRAL.**

La exploración por medio de SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA se realizó en un intervalo promedio de 15 ± 5 días antes de la resección quirúrgica o biopsia.

- **Adquisición de imágenes:** Todas las exploraciones se realizaron en equipo dedicado para SPECT (Siemens E. Cam Signature), con colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR) y doble detector, con técnica rotacional de 360 grados no circular, matriz 128x128, ventana del 20%, centrado en 140 keV, con corrección de dispersión, 128 imágenes de 20 segundos, con una duración total aproximada de 21 minutos. La exploración inició 3 horas posteriores a la administración intravenosa de 740 MBq (20 mCi) de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA.

- **Procesamiento:** Todas las imágenes SPECT se reconstruyeron utilizando eventos aleatorios y dispersión. Adicionalmente, con fines de correlación morfofuncional, se realizó fusión con estudio de RM previamente adquirida en secuencias T1 contrastada, T2 y difusión. El escáner SPECT se verificó periódicamente para la precisión de la calibración como parte del control de calidad de acuerdo con las directrices publicadas.
- **Interpretación:** Se realizó por dos médicos especialistas en Medicina Nuclear e Imagen Molecular certificados con más de 10 años de experiencia en estación de trabajo de equipo *Siemens Syngo Acquisition Workplace* con software de procesamiento para análisis volumétrico.
  - o Primeramente, se realizó inspección visual.
  - o Se seleccionaron los cortes en proyección axial, sagital y coronal de la imagen SPECT que mostraron la captación máxima de la lesión tumoral. Se dibujó una región de interés volumétrica 3D (VOI) con isocontorno al 30% alrededor de toda el área tumoral para la obtención de valores máximos (número de cuenta máximas). Así mismo, se copió VOI con las mismas características y se colocó en la región cerebral contralateral en hemisferio de referencia (fondo) con fines de obtención de Índice de captación Lesión/Fondo (L/F).
  - o Se calculó el índice  $L/F_{max}$  por medio de la siguiente fórmula: No. Cuentas máxima en lesión/ No. Cuentas máximas en fondo.

### **SOLICITUD DE REPORTES HISTOPATOLÓGICOS DE PIEZAS QUIRÚRGICAS.**

La histopatología se consideró el estándar de oro para verificar el diagnóstico, así como la presencia de tejido tumoral viable. Se recolectaron los reportes histopatológicos en el servicio de Anatomía patológica del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, los cuales fueron interpretados por un médico patólogo certificado y experimentado, de acuerdo con la clasificación de tumores de SNC de la OMS 2016, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de TPSNC de tipo glioma difuso (astrocitoma NOS, oligodendroglioma NOS, oligodendroglioma anaplásico NOS, GBM NOS). El médico residente (tesista) fue el encargado de recopilar los datos con supervisión periódica de sus tutores.

## **9.5 ASPECTOS ESTADÍSTICOS**

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **9.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó con los softwares Prism 8 y Excel. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas de distribución normal se reportaron como media y desviación estándar; y en mediana y rango intercuartílico las variables con libre distribución. La prueba exacta de Chi cuadrado se realizó para comparar datos de frecuencia entre subgrupos independientes. Se elaboraron tablas de contingencia de 2 x 2 con los resultados de las pruebas de imagen y se calculó sensibilidad (S), especificidad (E) valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Para los análisis de correlación bivalente, se calcularán los coeficientes de correlación de Pearson, considerando significativo cuando es  $> 0.3$ . Todas las pruebas estadísticas se realizarán a dos caras y se considerará un valor de  $p < 0,05$  para indicar una significación estadística. No se aplicará ninguna corrección para los valores de  $p$  para ajustar para múltiples pruebas.

### **9.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El protocolo de estudio respeta las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud. Se encuentra apegado a los principios de la 18ª asamblea médica de Helsinki (Finlandia, junio 1964), hasta la última modificación en la 64ª Asamblea General (Fortaleza, Brasil, octubre 2013), En el marco de la Ley General de Salud (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17), los procedimientos que se proponen representan un *riesgo mayor* que el *mínimo* por utilizar energías ionizantes. Los participantes firmarán un consentimiento informado (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 22) y serán informados de probables riesgos y beneficios, así como la posibilidad de abandonar el protocolo en cualquier momento si así desea.

Las responsabilidades éticas del equipo de investigación incluyeron la presentación por escrito del protocolo a la Dirección de Investigación y Comité de Ética, así como reportes sobre el proceso cuando fuese solicitado por estas instancias y un reporte final de la investigación.

#### **9.8 RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

Recursos humanos: Investigadores involucrados en el proyecto, personal del servicio de Medicina Nuclear, Neurocirugía y Anatomía patológica del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, así como del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ).

#### **RECURSOS MATERIALES.**

Equipo de Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) *Siemens Signature E. Cam* doble cabezal.

Equipos de procesamiento de *Siemens Signature E.Cam* y *Symbia T16*.

Las dosis de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-iPSMA fueron proporcionadas por el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) como proveedor de material radiactivo y cuyo convenio y cooperación con el instituto se lleva a cabo desde hace mas de 30 años, en coordinación con:

Dra. en C. Guillermina Ferro Flores  
53297200 Ext. 13871  
guillermina.ferro@inin.gob.mx

Gerente de Aplicaciones Nucleares  
en la Salud  
M. en C. José Tendilla del Pozo  
53297200 Ext 13800  
jose.tendilla@inin.gob.mx

### **ASPECTOS FINANCIEROS, EQUIPAMIENTO Y APOYO**

Los miembros del equipo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses y no recibieron ninguna compensación económica, ni facilidades laborales o personales por la realización del presente estudio. El proyecto fue realizado con los recursos físicos, equipo y personal disponible en las instituciones participantes.

### **FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO**

Debido al tipo de estudio y los recursos materiales empleados, este estudio es factible.

## 10. RESULTADOS

37 pacientes con evidencia de lesión cerebral detectada por RM fueron incluidos en el estudio [20 hombres (54%) con edad  $45.8 \pm 16.9$  años; 17 mujeres (46%) de  $55.2 \pm 15$  años], de ellos 14 pacientes con antecedente de glioma (II-IV) en evaluación de recurrencia tumoral y 23 pacientes con lesión cerebral de etiología por determinar (tumor primario/metástasis) (Tabla 3). El reporte histopatológico fue considerado como estándar de oro para verificar el diagnóstico (Gráfico 1).

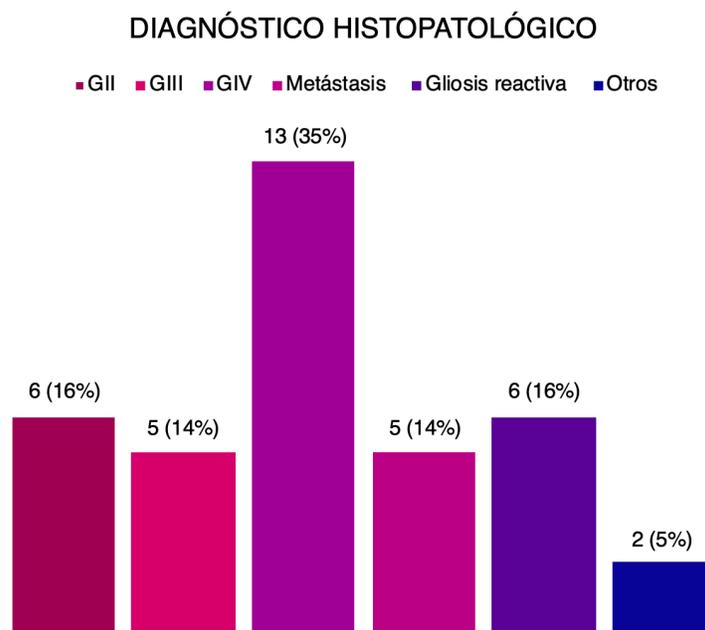


Gráfico 1. Diagnóstico histopatológico de las lesiones cerebrales.  
Otro: enfermedad desmielinizante y meningioma fibroblástico.

La biodistribución de  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA se observó en glándulas salivales (+++), glándulas lacrimales (+++), mucosa nasofaríngea (++) y tejidos blandos epicraneales (++) , con ausencia de la concentración del trazador en parénquima cerebral (Figura 2).

El sitio de mayor frecuencia de localización de las lesiones cerebrales fue en el lóbulo frontal (43% general y 54% gliomas) (Gráfico 2). En general, el SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA fue positivo en 73% de las lesiones cerebrales estudiadas (Gráfico 3).

NO.	EDAD	GÉNERO	LOCALIZACIÓN (LÓBULO)	HISTOPATOLOGÍA	GRADO TUMORAL	SPECT L/F
1	61	F	Temporal derecho	Astrocitoma difuso NOS	II	Negativo
2	29	M	Frontal derecho	Oligodendroglioma NOS	II	Negativo
3	20	M	Parietal izquierdo	Astrocitoma difuso NOS	II	3.8
4	45	F	Occipital izquierdo	Astrocitoma difuso NOS	II	2.8
5	68	M	Parietal derecho	Astrocitoma difuso NOS	II	3.5
6	25	F	Frontal izquierdo	Astrocitoma difuso NOS	II	3.4
7	28	M	Frontal derecho	Oligodendroglioma anaplásico NOS	III	8.2
8	47	M	Temporal derecho	Astrocitoma anaplásico NOS	III	15.5
9	68	F	Frontal izquierdo	Astrocitoma anaplásico NOS	III	9.7
10	47	M	Temporal izquierdo	Oligodendroglioma anaplásico NOS	III	7.6
11	72	F	Parietal izquierdo	Astrocitoma anaplásico NOS	III	12.4
12	71	M	Frontal derecho	Glioblastoma NOS	IV	17.2
13	68	M	Frontal derecho	Glioblastoma NOS	IV	15.3
14	65	M	Parietal izquierdo	Glioblastoma NOS	IV	10.0
15	74	F	Temporal izquierdo	Glioblastoma NOS	IV	24.0
16	57	M	Frontal izquierdo	Glioblastoma NOS	IV	31.2
17	66	M	Frontal derecho	Glioblastoma NOS	IV	14.0
18	36	M	Frontal derecho	Glioblastoma NOS	IV	19.8
19	68	F	Frontal izquierdo	Glioblastoma NOS	IV	41.4
20	72	F	Frontal izquierdo	Glioblastoma NOS	IV	20.3
21	54	M	Temporal izquierdo	Glioblastoma NOS	IV	33.8
22	59	F	Frontal derecho	Glioblastoma NOS	IV	15.0
23	50	F	Temporal izquierdo	Glioblastoma NOS	IV	13.8
24	39	F	Frontal derecho	Glioblastoma NOS	IV	12.5
25	53	F	Occipital izquierdo	Metástasis de sarcoma epiteloide	NA	24.0
26	52	F	Posteromedial a tálamo izquierdo	Metástasis de adenocarcinoma poco diferenciado	NA	13.3
27	59	F	Parietal derecho	Metástasis de adenocarcinoma productor de mucina	NA	35.6
28	41	M	Temporal izquierdo	Metástasis de carcinoma poco diferenciado	NA	25.5
29	36	M	Parietal derecho	Metástasis de carcinoma poco diferenciado	NA	27.0
30	66	M	Occipital derecho	Meningioma fibroblástico	I	Negativo
31	46	F	Frontal derecho	Enfermedad desmilitizante	NA	Negativo
32	34	M	Frontal derecho	Gliosis reactiva	NA	Negativo
33	25	F	Temporal derecho	Gliosis reactiva	NA	Negativo
34	70	F	Parietal derecho	Gliosis reactiva	NA	Negativo
35	30	M	Frontal izquierdo	Gliosis reactiva	NA	Negativo
36	30	M	Temporal izquierdo	Gliosis reactiva	NA	Negativo
37	22	M	Temporal derecho	Gliosis reactiva	NA	Negativo

Promedio  
± SD 50.1(±16.72)

12.7(±11.26)

Tabla 3. Características de los pacientes. F: femenino. M: masculino. CPT: cambios post-tratamiento. NOS: no especificado. NA: no aplica).

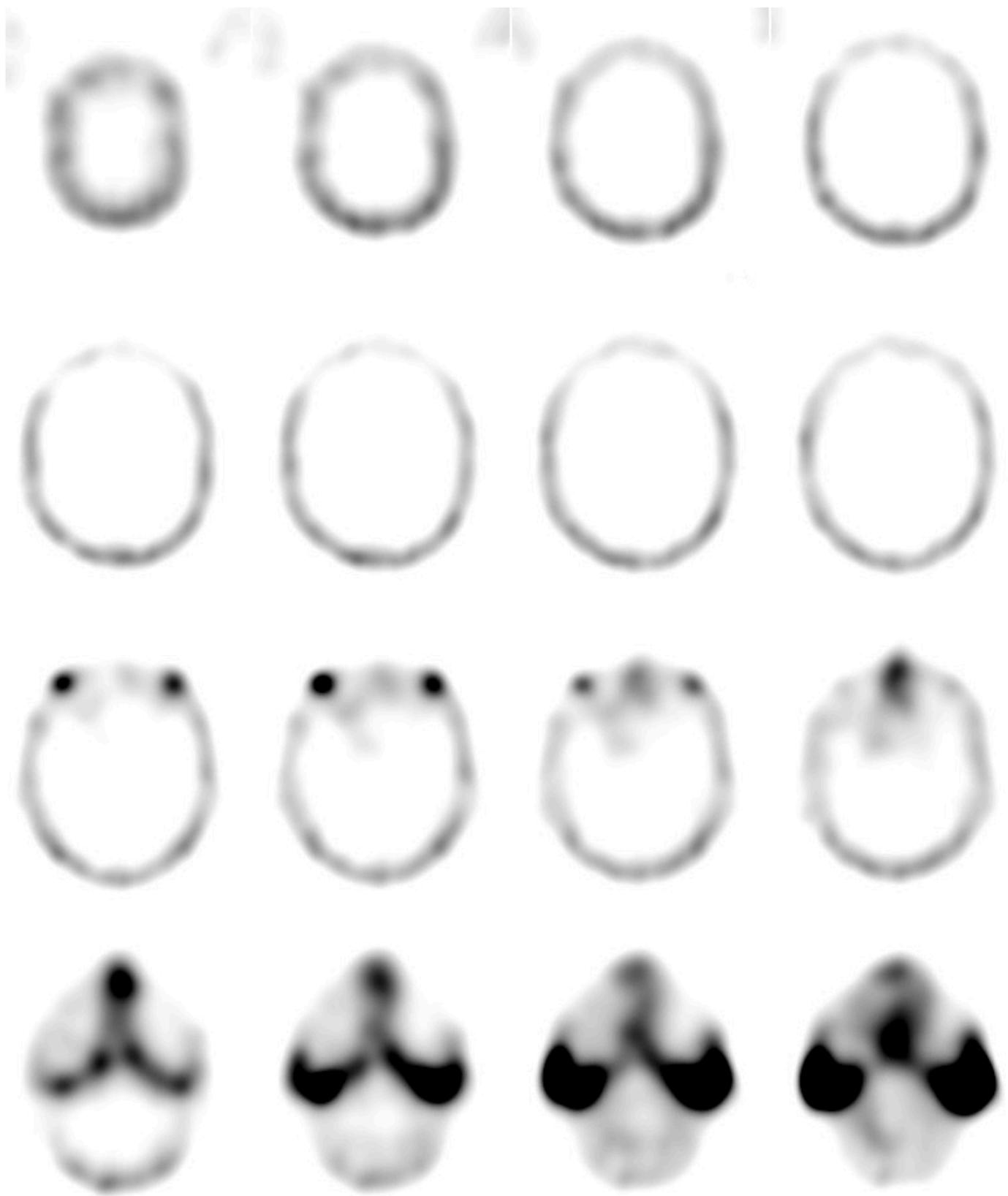


Figura 2. Biodistribución de  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA.

## LOCALIZACIÓN

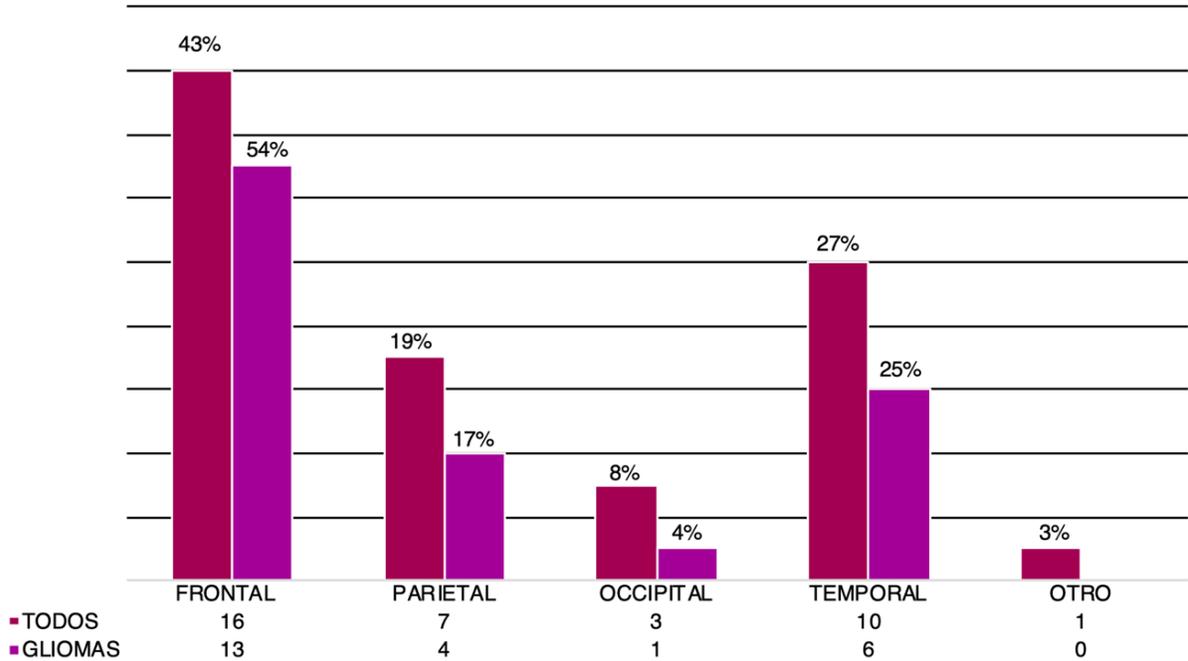


Gráfico 2. Localización de las lesiones cerebrales.  
Otro: Posteromedial a tálamo izquierdo.

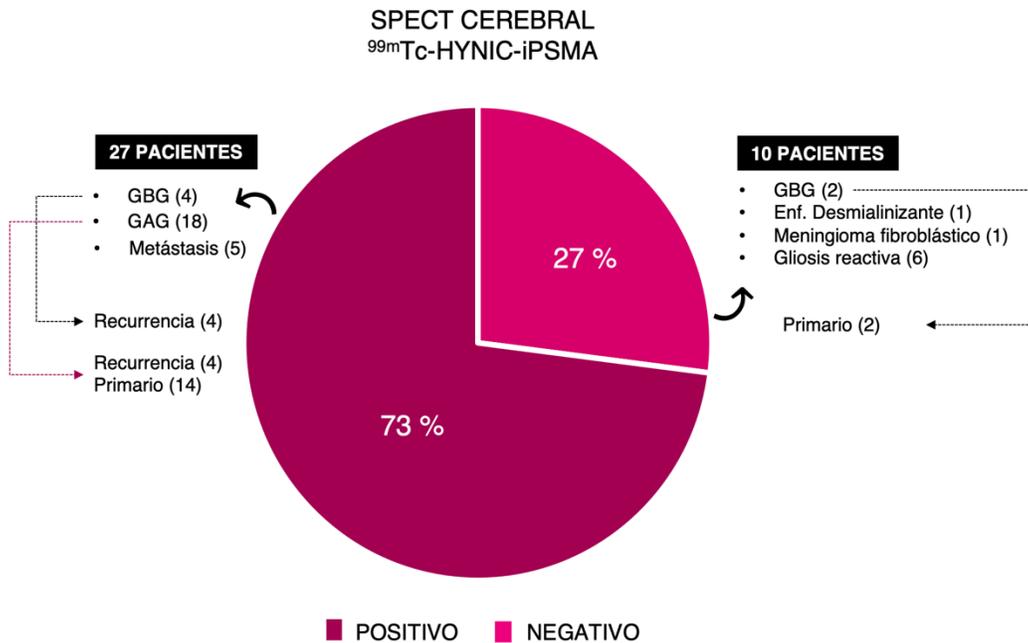


Gráfico 3. SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA en lesiones cerebrales.  
GBG: glioma de bajo grado. GAG: glioma de alto grado.

La expresión de PSMA “*in vivo*” se observó en 27 pacientes ( $L/F_{\max}$   $12.5 \pm 11.26$ ), todos con diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna: 22 gliomas (4 GBG con  $L/F_{\max}$   $2.6 \pm 1.15$ , 18 GAG con  $L/F_{\max}$   $17.9 \pm 9.04$ ) y 5 metástasis con  $L/F_{\max}$   $25.1 \pm 7.12$ ) (Gráfico 4 - Tablas 4 y 5); por otro lado, el SPECT fue negativo en 10 pacientes (27%), todos con diagnóstico no neoplásico (gliosis reactiva, enfermedad desmielinizante y meningioma fibroblástico), excepto 2 de ellos con GBG primario.

De los 14 pacientes con sospecha de recurrencia tumoral, en 8 pacientes (57%) se diagnosticó actividad tumoral recurrente, mismos que mostraron expresión de PSMA “*in vivo*” con  $L/F_{\max}$   $10.1 \pm 9.16$  (Gráfico 5); el resto con SPECT negativo y diagnóstico de gliosis reactiva.

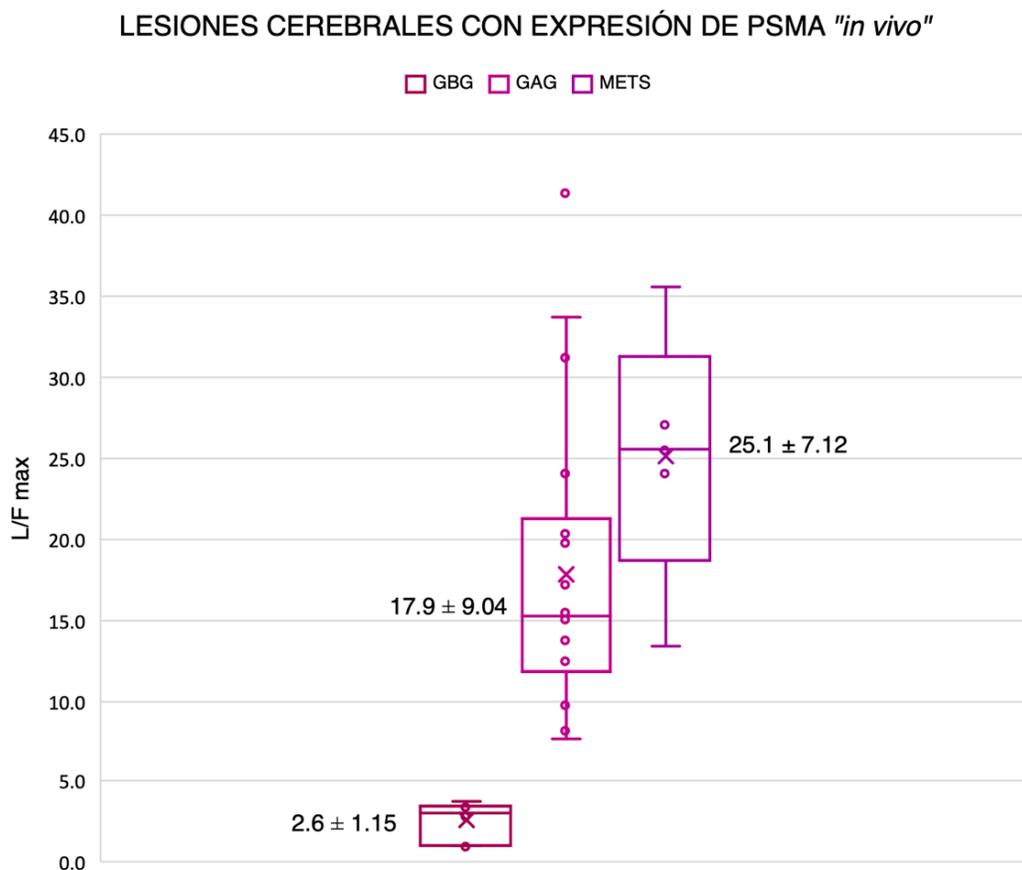


Gráfico 4. Expresión “*in vivo*” por medio de SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA en lesiones cerebrales.

GBG: glioma de bajo grado. GAG: glioma de alto grado. METS: metástasis cerebral.

GRADO TUMORAL	TIPO DE LESIÓN	L/F <sub>MAX</sub>
II	Primaria	1.0 (neg)
II	Primaria	1.0 (neg)
II	Recidiva	3.8
II	Recidiva	2.8
II	Recidiva	3.5
II	Recidiva	3.4

Promedio ± SD 2.6 (±1.15)

Tabla 4. Gliomas de bajo grado (GBG).

L/F<sub>max</sub>: índice lesión/fondo de cuentas máximas. Neg: negativo.

GRADO TUMORAL	TIPO DE LESIÓN	L/F <sub>MAX</sub>
III	Primaria	8.2
III	Primaria	15.5
III	Primaria	9.7
III	Recidiva	7.6
III	Primaria	12.4
IV	Primaria	17.2
IV	Primaria	15.3
IV	Primaria	10.0
IV	Primaria	24.0
IV	Recidiva	31.2
IV	Primaria	14.0
IV	Primaria	19.8
IV	Primaria	41.4
IV	Primaria	20.3
IV	Primaria	33.8
IV	Recidiva	15.0
IV	Recidiva	13.8
IV	Primaria	12.5

Promedio ± SD

17.9 (±9.04)

Tabla 5. Gliomas de alto grado (GBG).

L/F<sub>max</sub>: índice lesión/fondo de cuentas máximas.

## GLIOMAS

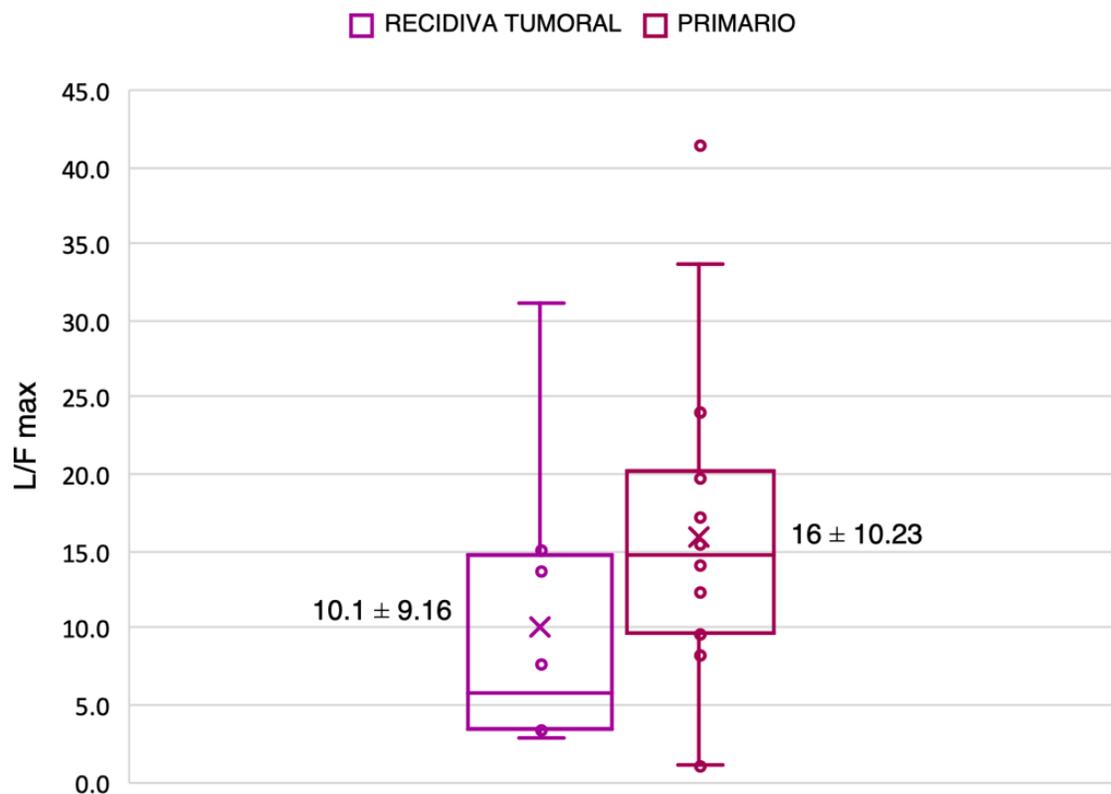


Gráfico 5. Expresión “in vivo” por medio de SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA en gliomas primarios y recidiva tumoral.

Para el análisis estadístico se incluyeron 24 pacientes (65%) con diagnóstico confirmado de glioma difuso (primario y recurrente) donde los GBM mostraron significativamente mayor índice  $L/F_{\text{max}}$  ( $20.6 \pm 9.07$ ) en comparación con los gliomas grado II y III (II  $2.6 \pm 1.15$ , III  $10.7 \pm 2.93$ ) (Gráfico 6), así como una correlación positiva significativa entre el grado tumoral y el índice  $L/F_{\text{max}}$  ( $R=0.745$ ,  $p=0.000029$ ) (Gráfico 7).

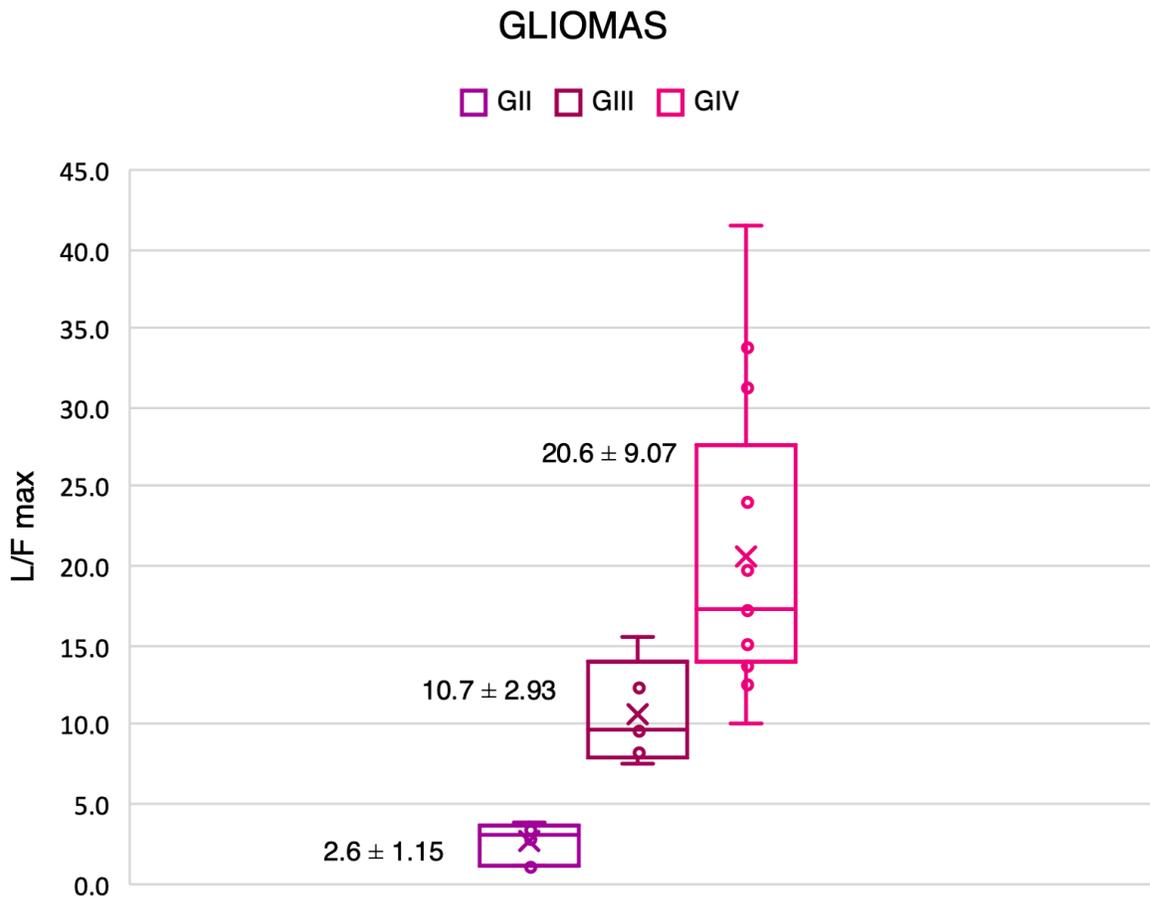


Gráfico 6. Expresión “in vivo” por medio de SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA en gliomas grado II, III y IV.

Adicionalmente el SPECT ayudó a la planeación quirúrgica en GAG y tumores recurrentes con una delimitación precisa de los bordes quirúrgicos, en algunos casos, superando los bordes morfológicos (Figura 3).

COMPARACIÓN ENTRE GBG Y GAG  
 $L/F_{max}$  SPECT  $^{99m}Tc$ -HYNIC-iPSMA

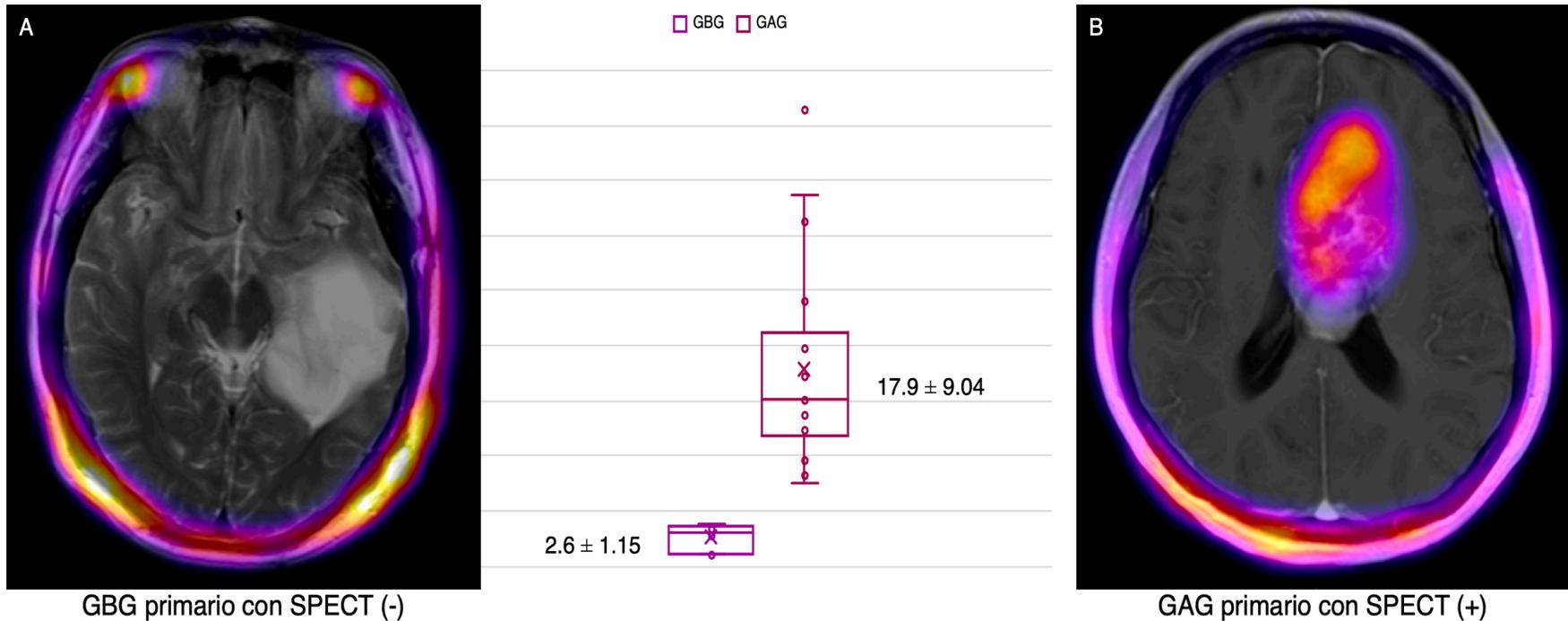


Gráfico 7. Comparación del  $L/F_{max}$  en SPECT cerebral  $^{99m}Tc$ -HYNIC-iPSMA entre GAG y GBG.

Correlación morfofuncional. A) SPECT/RM-T2 GBG primario de recién diagnóstico sin evidencia de captación del radiotrazador, se observa biodistribución en ambas glándulas lacrimales; B) SPECT/RM-T1Gd GAG primario con incremento focal de la concentración del radiofármaco. GBG: glioma de bajo grado. GAG: glioma de alto grado.

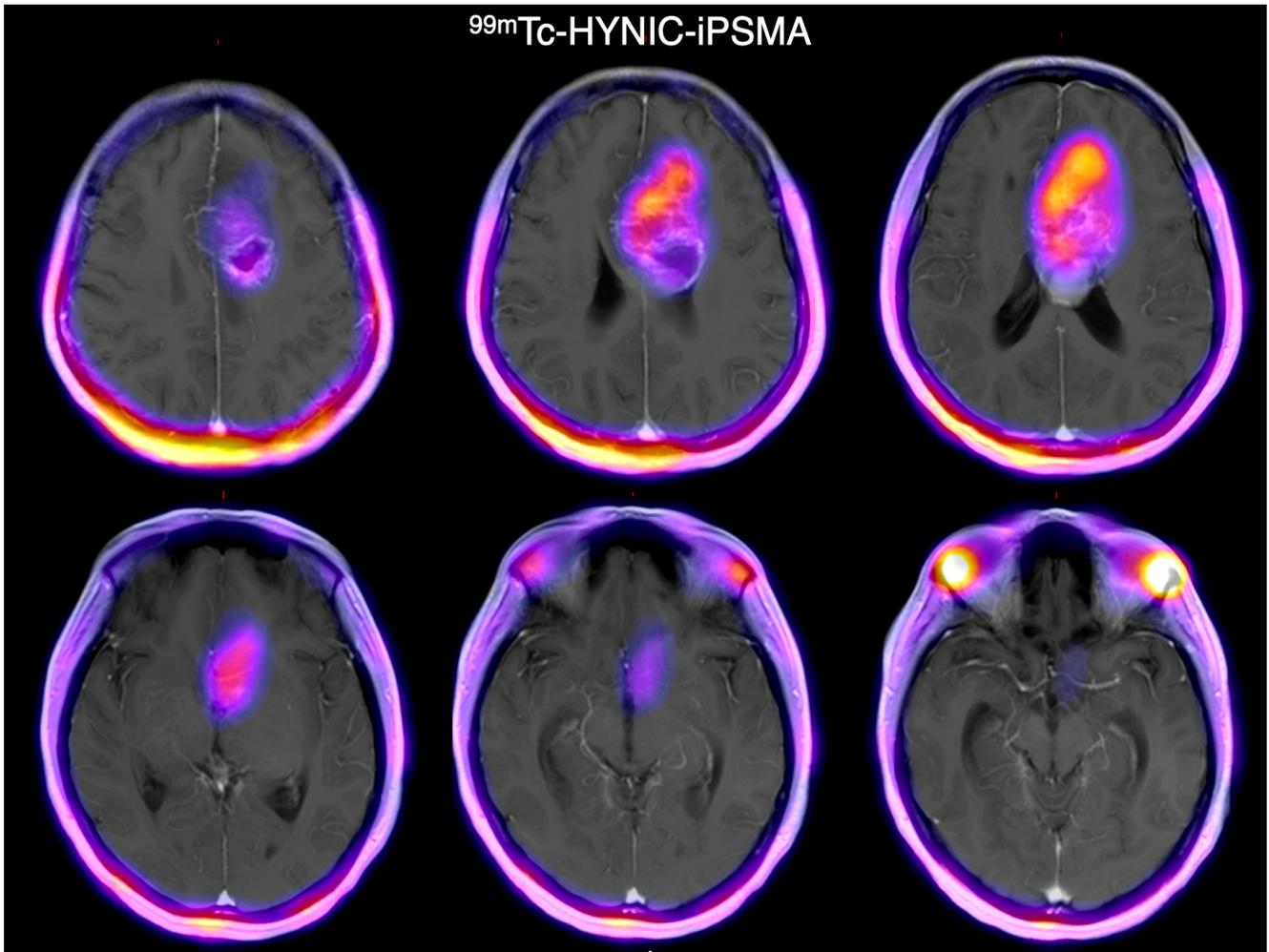


Figura 3. SPECT/RM con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA en GAG.

Correlación morfofuncional. Se observa incremento de la concentración del trazador en GBM NOS con evidencia de mayor extensión de la actividad tumoral angiogénica detectada por  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA al compararlo con los cambios morfológicos. GAG: glioma de alto grado.

El SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA en la detección de vasculatura tumoral mostró sensibilidad de 93.1%, especificidad de 100%, VPP 100% y VPN 80%. Cabe mencionar que  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA no atraviesa la BHE, lo que justifica su bajo rendimiento diagnóstico en el diagnóstico de GBG primarios.

## 11. DISCUSIÓN

Los gliomas representan casi el 80% de los TPSNC y están asociados a mal pronóstico dependiendo del grado tumoral. Las imágenes funcionales moleculares (PET/SPECT) proporcionan información adicional más allá de la RM en la biología del tumor y potencialmente en la caracterización de lesiones, clasificación no invasiva, pronóstico, planificación del tratamiento quirúrgico y radioterapéutico, evaluación de la respuesta al tratamiento y evaluación ante la sospecha de recidiva tumoral. Se ha encontrado que un gran número de radiotrazadores que tienen diferentes mecanismos de direccionamiento molecular son útiles para obtener imágenes funcionales de tumores cerebrales, éstos incluyen marcadores de proliferación celular y transportadores de aminoácidos, marcados con  $^{18}\text{F}$  y  $^{68}\text{Ga}$ , radionúclidos dedicados a equipos PET y con vida media corta, lo que impide una adecuada biodistribución e incrementa la incidencia de resultados falsos positivos. Por otro lado, los radiofármacos útiles para valoración de tumores cerebrales empleados en equipos SPECT son principalmente  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ , los cuales ofrecen imágenes funcionales de menor especificidad y con un alto índice de falsos positivos y negativos.

Los gliomas son altamente resistentes al tratamiento y su marcada angiogénesis ha atraído el interés de múltiples investigaciones como un posible objetivo diagnóstico y terapéutico. Recientemente se ha demostrado la expresión de PSMA en neovasculatura de neoplasias no prostáticas, con un patrón de expresión que sugiere un papel funcional en la angiogénesis tumoral. En 2011, Wernicke et al, evaluaron 32 casos de GMB, todos ellos revelaron la expresión de PSMA en su vasculatura, independientemente de la morfología de las células endoteliales, por lo que llegaron a la conclusión de que PSMA podría ser un nuevo objetivo terapéutico vascular<sup>116</sup>. Posteriormente, Nomura demostró la sobreexpresión de PSMA por medio de IHQ en gliomas primarios y metástasis cerebrales de cáncer de mama, así como su ausencia en vasos sanguíneos normales<sup>117</sup>. Saffar reportó que la expresión de PSMA es directamente proporcional al grado tumoral de los

gliomas, siendo mayor en GBM<sup>119</sup>. Esto ha motivado a múltiples investigadores a valorar la factibilidad y utilidad del empleo de ligandos de PSMA radiomarcados con <sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga y <sup>89</sup>Zr, en la evaluación de tumores cerebrales, en donde se ha demostrado ausencia de captación fisiológica del trazador en el parénquima cerebral normal, con obtención de imágenes con alto contraste y una excelente relación L/F, así como la utilidad para caracterizar y diferenciar “in vivo” un GBG versus GAG en relación con el SUVmax, siendo mayor para los GAG.

En nuestro país la disponibilidad de equipos PET/CT es limitada, por lo tanto, la necesidad de buscar alternativas para el marcaje de moléculas de interés oncológico con <sup>99m</sup>Tc para equipos SPECT es de suma importancia. Actualmente no existen estudios que evalúen la factibilidad del uso de ligandos PSMA radiomarcados con <sup>99m</sup>Tc o algún otro isótopo para equipos SPECT en la valoración de tumores cerebrales.

En el presente estudio, demostramos la visualización “in vivo” de forma no invasiva de la expresión de PSMA en GAG y metástasis cerebrales (Figura 4), con obtención de imágenes moleculares de alta calidad con adecuado contraste entre la lesión tumoral y el fondo ( $L/F_{\max} 12.5 \pm 11.26$ ). Es destacable el rendimiento diagnóstico del SPECT con <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA en la diferenciación de actividad tumoral recurrente versus cambios post-tratamiento (gliosis reactiva), con una especificidad del 100% siendo superior a estudios morfológicos, lo que tendrá alto impacto clínico en la toma de decisiones terapéuticas y en el seguimiento a largo plazo de los pacientes, con el fin de disminuir la morbilidad de los tratamientos quirúrgicos innecesarios y detección oportuna de tejido tumoral recurrente.

No observamos concentración del trazador en GBG primarios, lo que podría ser una debilidad de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA en la detección de vasculatura tumoral de bajo grado ya que la BHE en estos casos no siempre está comprometida y <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA no la atraviesa. Sin embargo, en el contexto de detección de vasculatura tumoral ante la sospecha de tumor recurrente, <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA

tiene la capacidad para detectar actividad tumoral independientemente del grado tumoral.

Se ha reportado la detección incidental de meningiomas con PET/CT  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA<sup>200</sup> como hallazgo falso positivo de lesión metastásica secundario a su gran vasculatura, sin embargo, en nuestra muestra de pacientes tuvimos uno con diagnóstico de meningioma fibroblástico grado tumoral I (benigno) el cual no mostró incremento de la concentración de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA, siendo una ventaja de nuestro método de imagen molecular. Dicho fenómeno se justifica por el mayor tiempo de biodistribución que permite el isótopo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , de hasta 4 horas, y con ello permite el “lavado” de lesiones benignas y así disminuye la incidencia de hallazgos falsos positivos.

Recientemente, la terapia antiangiogénica con bevacizumab se ha aplicado ampliamente como un nuevo enfoque de tratamiento para tumores altamente vascularizados. El SPECT con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA puede ayudar a evaluar la respuesta a la terapia.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA puede ser un agente de obtención de imágenes alternativo con una potencial implicación terapéutica adicional del uso de la terapia dirigida  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA en un futuro.

Las limitaciones de nuestro estudio son el tamaño de la muestra, la falta de marcadores moleculares para el diagnóstico/clasificación de los tumores cerebrales, la falta de corroboración por IHQ de la expresión de PSMA en los tejidos tumorales, la falta de evaluación de entidades como tejido tumoral residual y pseudoprogresión tumoral. Dichas limitaciones justifican nuevas investigaciones.

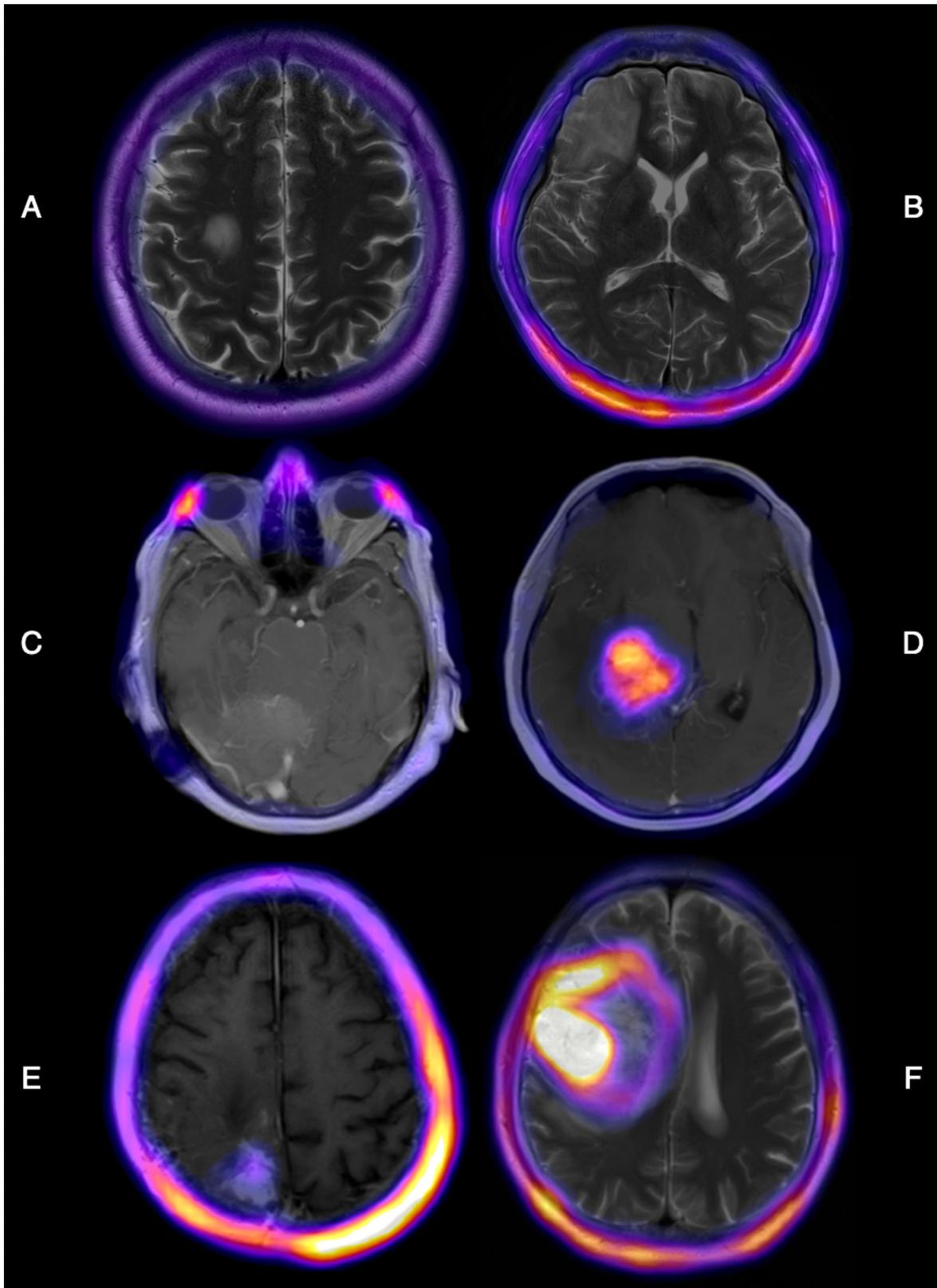


Figura 4. SPECT/RM con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA en tumores cerebrales. Correlación morfofuncional. A) Gliosis reactiva SPECT (-); B) GBG primario SPECT (-); C) Meningioma fibroblástico SPECT (-); D) Metástasis cerebral SPECT (+); E) GBG recurrente SPECT (+); F) GAG SPECT (+). GBG: glioma de bajo grado. GAG: glioma de alto grado.

## 12. CONCLUSIÓN

El SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-iPSMA es un método de imagen molecular factible y potencialmente útil para la evaluación de tumores cerebrales malignos por su excelente relación L/F, baja dosimetría y mayor disponibilidad, con un valor clínico potencial en el diagnóstico de GAG y tumores cerebrales metastásicos, planeación quirúrgica y de radioterapia de GAG con adecuada delimitación de bordes, seguimiento posterior a la terapia, valoración de la respuesta a la terapia y detección de tejido tumoral recurrente con excelente discriminación de cambios post-tratamiento independientemente del grado tumoral. Por otro lado, en la valoración de GBG no es recomendable ya que la molécula no atraviesa la BHE y existe el riesgo de obtener un resultado falso negativo.

Hasta el momento, no conocemos un trabajo que valore la vasculatura tumoral de gliomas por medio de imagen molecular no invasiva con inhibidores de PSMA marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ . Esto enfatiza la importancia de los resultados obtenidos en este estudio, lo que nos permite formar parte de la base para investigaciones adicionales que se centren en la terapia blanco selectiva antiangiogénica (anti-PSMA) en combinación con la terapia estándar actual y así mejorar la eficacia terapéutica en pacientes con gliomas.

Los ligandos de PSMA podrían ser potenciales agentes teragnósticos, lo que justifica investigaciones adicionales.

# 13. ANEXOS

## 13.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO



GOBIERNO DE  
MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ"  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION

NOMBRE DEL ESTUDIO: VALOR DIAGNOSTICO DEL SPECT CON <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-IP SMA EN LA DETECCION DE NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

PATROCINADOR EXTERNO: NO APLICA.

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México a \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: \_\_\_\_\_

**JUSTIFICACION Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Los tumores cerebrales en paciente adultos tienen una evolución variable de acuerdo al tipo encontrado en el análisis microscópico, de ello depende la toma de decisiones en cuanto al mejor tratamiento para los pacientes. Las imágenes médicas son muy valiosas en la evaluación de los tumores cerebrales, siendo la tomografía, la resonancia magnética y los estudios de medicina nuclear parte importante del diagnóstico y seguimiento. Este estudio de medicina nuclear se basa en el uso de una sustancia llamada "radiofármaco" (<sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-IP SMA), el cual tiene la bondad de identificar las células del cerebro potencialmente malignas y eso nos permitirá demostrar la localización y extensión precisa, lo cual contribuirá con la toma de decisiones de su médico para su tratamiento.

**PROCEDIMIENTO:** Para su estudio de imágenes por medicina nuclear es vital la inyección de un radiofármaco dentro de su vena, el cual se administrará en el brazo o mano, ésta sustancia es un elemento radioactivo en una dosis mínima, el cual fue validado para su uso en seres humanos y **NO CONDICIONA REACCIONES ALÉRGICAS, MALESTARES O EFECTOS ADVERSOS**, por lo cual usted no sentirá nada más que el piquete que se le dará en el brazo. Tres horas después de la inyección se tomarán imágenes de su cerebro en el departamento de medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Dicha exploración dura aproximadamente de 20 a 30 minutos, usted permanecerá acostado todo el tiempo y el equipo llamado "gammacámara" se encarga de tomar todas las imágenes necesarias.

**POSIBLES RIESGOS Y/O MOLESTIAS:** La única molestia para usted será un poco de dolor al realizar la inyección en su vena (*muy similar a cuando le toman sangre para un estudio de laboratorio*), posible enrojecimiento transitorio de la piel, en algunos casos se puede formar un ligero moretón dependiendo de la sensibilidad de la piel de cada paciente. El riesgo a pesar del uso de material radioactivo para estudios médicos en su cuerpo y con sus familiares es considerado mínimo (*minimamente invasivo*). **NO EXISTE NINGUN RIESGO ASI COMO RECOMENDACION DESPUES DEL ESTUDIO, USTED PUEDE CONTINUAR CON SU VIDA NORMAL.**

**BENEFICIOS QUE RECIBIRA AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:** Recibir información diagnóstica de su padecimiento con fines de probable tratamiento quirúrgico guiado y disminuir riesgos durante el mismo evento. Cabe mencionar que ésta exploración NO es protocolo convencional en abordaje de lesiones cerebrales, la exploración presenta indicación precisa por su médico tratante con el objeto de proporcionar mayor información a su médico para la toma de decisiones de su padecimiento.

**INFORMACION SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:** Los resultados se entregarán exclusivamente al médico tratante y solicitante, consultando las imágenes y resultados directamente en estaciones de trabajo del servicio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI I.M.S.S. Los resultados del estudio de imagen se difundirán con fines estadísticos, evitando en todo momento el lucro y cuidando la privacidad de sus datos personales, al ser información estrictamente médica.

**PARTICIPACION O RETIRO:** La participación en el estudio NO es obligatoria. Si no se desea participar, esto no le perjudicará en absoluto. En caso de que usted desee retirar su consentimiento, no necesita nombrar algún motivo. Sus datos serán borrados a la brevedad, tan pronto como nos lo haga saber.

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:** En este estudio se respetarán las reglas de discreción médica y la política de privacidad. Datos personales y hallazgos serán recaudados, guardados y utilizados en el futuro de manera anónima e irreversible. En caso de una publicación de los datos, se garantiza la confidencialidad de los datos personales.

**Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de éste estudio:**

\_\_\_\_\_ No acepto participar en el estudio \_\_\_\_\_ Si acepto participar en el estudio

**En caso de dudas o aclaraciones con el estudio podrá dirigirse a:**

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Juan Soto Andonaegui. Tel. 56276900 Ext: 21306 o 21462. Correo personal [nucleardr@hotmail.com](mailto:nucleardr@hotmail.com).  
INVESTIGADOR ASOCIADO: Dr. Jorge Iván González Díaz. Tel. 56276900 Ext: 21306 o 21462. Correo personal [jorge.gonzalezd@imss.gob.mx](mailto:jorge.gonzalezd@imss.gob.mx)  
Su ubicación física es en: Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Especialidades. Servicio de Medicina Nuclear (Planta baja) y/o al Comité local de Ética de Investigación en Salud (Ext: 36018) del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4°. En la UMAE de Centro Médico Nacional, Hospital de Especialidades, Servicio de Medicina Nuclear. Coordinación de investigación en Salud. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma  
Testigo 2

### 13.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>		
TÍTULO: VALOR DIAGNÓSTICO DEL SPECT CON <sup>99m</sup> Tc-EDDA/HYNIC-IP SMA EN LA DETECCIÓN DE NEOVASCULATURA TUMORAL EN GLIOMAS DIFUSOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.		
<b>DATOS PERSONALES</b>		
NOMBRE	GÉNERO	EDAD (AÑOS)
NSS	TELÉFONO	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
<b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS</b>		
ALERGIAS	COMORBILIDADES Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN	TRATAMIENTO
<b>RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL PREVIA</b>		
FECHA	DIAGNÓSTICO	SITIO ANATÓMICO
<b>PADECIMIENTO ACTUAL</b>		
SIGNOS/SINTOMAS	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	TRATAMIENTO PREVIO (RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA O CIRUGIA).
ANTECEDENTE DE TUMOR CEREBRAL	ANTECEDENTE QUIRÚRGICO CEREBRAL / FECHA	
<b>SPECT CEREBRAL CON <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-IP SMA (740 MBq)</b>		
FECHA	RESULTADO (POSITIVO/NEGATIVO)	VOLUMEN TUMORAL METABÓLICO (cc)
	NO. CUENTAS MÁXIMAS	ÍNDICE LESIÓN / FONDO (L/F <sub>máx</sub> )
LESION		
FONDO		
<b>HISTOPATOLOGÍA</b>		
FECHA Y NO. FOLIO	DIAGNÓSTICO	GRADO DIFERENCIACIÓN OMS 2016

### 13.3 RESGITRO SANITARIO <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC/iPSMA.

SALUD



**SECRETARÍA DE SALUD**  
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA  
DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS  
SUBDIRECCIÓN EJECUTIVA DE SERVICIOS DE SALUD Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

REGISTRO SANITARIO No.  
2764R2017 SSA  
No. DE SOLICITUD  
173300CT080614  
No. DE SOLICITUD ANTERIOR  
173300401A0008

Con fundamento en los Artículos 4 párrafo cuarto, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 3 y 16 fracción X de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3 fracción XXV, 4 fracción III, 17 bis fracción IV, 194 fracción II, 194 bis, 197, 204, 262, 368, 376, 376 Bis, 378, 380 y 393 de la Ley General de Salud; 1 y 2 inciso C fracción X del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 3 fracción I inciso b y fracción VII, 4 fracción II inciso c y 14 fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 1, 82, 83, 153, 157, 179, 180 y 181 del Reglamento de Insumos para la Salud; Décimo Octavo del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 7 de abril de 2010, así como los relativos y aplicables del Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria; publicado el 28 de enero de 2011 en el Diario Oficial de la Federación, se otorga el presente Registro Sanitario bajo las siguientes condiciones:

Titular del registro: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

Domicilio: Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750, Estado de México, México.

R.F.C. INI-790127-2S2

**CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Denominación Distintiva: Núcleo Equipo de HYNIC-iPSMA-Sn

Denominación Genérico: Núcleo-Equipo para preparación de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Ipsma

Tipo de Insumo para la Salud Art. 262 LGS: III, Agentes de diagnóstico

Clasificación del Insumo para la Salud Art. 83 RIS: Clase III

Fabricado por: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

Domicilio: Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, C.P. 52750, Ocoyoacac, Estado de México, México

Distribuido por: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

Domicilio: Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750, Estado de México, México.

Este documento no es válido si presenta tachaduras, borraduras o enmendaduras  
Hoja 1 de 3 173300CT080614

CAS-DEAPE

COF 198593



**Indicaciones de uso:** Núcleo Equipo de HYNIC-iPSMA-Sn para la preparación del agente de diagnóstico <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA, el cual es el agente de diagnóstico elegido para la obtención de imágenes moleculares por tomografía de emisión de fotón único (SPECT) de la proteína PSMA sobre-expresada en células de cáncer de próstata.

**Descripción:** Un Núcleo Equipo de HYNIC-iPSMA-Sn está constituido por un frasco tipo penicilina que contiene un sólido de color blanco liofilizado, no radiactivo, estéril y libre de pirógenos. Cada estuche de 4 Nucleo-Equipos de Núcleo Equipo de HYNIC-iPSMA-Sn debe ir acompañado de otros 4 frascos tipo penicilina conteniendo 1.5 mL de una solución acuosa transparente e incolora, no radiactiva, estéril y libre de pirógenos de buffer de fosfatos 0.2 M, pH 7.0 para ser utilizado durante la obtención del complejo <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA de acuerdo a las instrucciones de preparación. El Núcleo Equipo de HYNIC-iPSMA-Sn, después de ser reconstituido con 1.0 mL de buffer de fosfatos 0.2 M, pH 7.0, seguido de la adición de 1 mL de solución estéril y libre de pirógenos de pectocneato de sodio (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na) e incubación de 15 min en un baño seco a 95°C o de agua hirviendo, provee una solución acuosa transparente de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA cuyo pH es de 6.5 a 7.5, adecuada para ser administrada por vía intravenosa. Sus propiedades nucleares corresponden a las del Tc-99m.

**Presentaciones:** Núcleo Equipo de HYNIC-iPSMA-Sn  
Para la preparación del agente de diagnóstico <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-iPSMA  
Estuche con 4 Nucleo-Equipos de HYNIC-iPSMA-Sn

**Contenido:**  
4 Frascos de Liofilizado, HYNIC-iPSMA, SnCl<sub>2</sub>, EDDA, Tricina y Manitol  
4 Frascos con 1.5 mL de solución Buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0

**Empaque primario:** Tapón de Clorobutilo, Frasco de vidrio Borosilicato, Sello flip off  
**Empaque secundario:** Estuche de cartón

<b>Fórmula:</b>	Hidrazinonicotinil-Lys(Na)-NH-CO-NH-Glu (HYNIC-iPSMA)	50 µg
	Cloruro Estanoso (SnCl <sub>2</sub> )	20 µg
	Acido Etilendiaminodiacético (EDDA)	10 mg
	N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina)	20 mg
	Manitol	50 mg

**Caducidad:** 6 meses en refrigeración (entre 2 y 8 °C)

**Publicidad dirigida a:** Profesionales de la Salud



Fecha de emisión: 24 de noviembre de 2017

Fecha de vencimiento: 24 de noviembre de 2022

**SUFRAGIO EFECTIVO NO REELECCIÓN  
SUBDIRECTORA EJECUTIVA DE SERVICIOS  
DE SALUD Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**

GUADALUPE ANNABEL GONZÁLEZ CARMONA

**OBSERVACIONES AL REGISTRO:**

1. El presente Registro Sanitario es un documento auténtico expedido por el gobierno mexicano. Es un requisito indispensable pero no suficiente para la comercialización del producto autorizado, por lo que se expide sin interferir con disposiciones de otras dependencias.
2. La presente autorización será revocada ante cualquier alteración a las condiciones y términos en la que fue otorgada, sin perjuicio de las sanciones que en su caso correspondan.
3. La importación, exportación, acondicionamiento, venta o suministro al público del producto autorizado deberá estar de acuerdo a las condiciones en las que se ha aprobado, por lo que el solicitante deberá especificar cada proceso, señalando el lugar en el cual se lleven a cabo (Razón Social y domicilio).
4. Las presentaciones para el Sector Salud deberán sujetarse a las disposiciones emitidas por el Consejo de Salubridad General por lo que su autorización no es competencia de esta Comisión.
5. La información contenida en las etiquetas o contraetiquetas se deberá sujetar a lo establecido en la Ley General de Salud, en el Reglamento de Insurmas para la Salud y las Normas Oficiales Mexicanas, deberá estar en idioma español y corresponder a lo autorizado en el presente documento.
6. El contenido de los manuales e instructivos de uso presentados ante esta Comisión, son responsabilidad del fabricante y del titular del Registro, debiendo cumplir con las disposiciones y reglamentación vigente.

KURN/SORI/CDV

Este documento no es válido si presenta tachaduras, borraduras o enmendaduras  
Hoja 3 de 3 173300CTCB0614

Sección Administrativa Secretaría Federal del Sistema de Protección y Contraloramiento Institucional Equidad de Género en Salud | Dirección General de Atención al Paciente | Dirección General de Atención al Ciudadano | Dirección General de Atención al Usuario | Dirección General de Atención al Cliente | Dirección General de Atención al Proveedor | Dirección General de Atención al Distribuidor | Dirección General de Atención al Consumidor | Dirección General de Atención al Usuario Final | Dirección General de Atención al Paciente | Dirección General de Atención al Ciudadano | Dirección General de Atención al Usuario | Dirección General de Atención al Cliente | Dirección General de Atención al Proveedor | Dirección General de Atención al Distribuidor | Dirección General de Atención al Consumidor | Dirección General de Atención al Usuario Final

CAS-DEAPE

COF 198595

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Alegría-Loyola MA, Galnares-Olalde JA, Mercado M., Tumors of the central nervous system. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2017;55(3):330–40.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC CancerBase No. 11.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro Oncol.
4. Lieberman F, Glioblastoma update: molecular biology, diagnosis, treatment, response assessment, and translational clinical trials [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1892.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6):803–20.
6. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas [Internet]. 1st ed. Vol. 134, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2016. 71-95
7. Monga V, Jones K, Chang S. Clinical Relevance of Molecular Markers in Gliomas. Rev Médica Clínica Las Condes, 2017;28(3):343–51.
8. Horbinski C. What do we know about IDH1/2 mutations so far, and how do we use it? Acta Neuropathol. 2013;125(5):621– 636.
9. Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, et al. Mutant IDH1-specific immunohistochemistry distinguishes diffuse astrocytoma from astrocytosis. Acta Neuropathol. 2010;119(4):509 – 511.
10. Rivera-zengotita M, Yachnis AT. Gliosis Versus Glioma? Don't Grade Until You Know. 2012;19(4):239–49.
11. Labussière M, Idhain A, Wang XW, Marie Y, Boisselier B, Falet C, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. Neurology. 2010;74(23):1886–90
12. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kastenhuber ER, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. Oncotarget [Internet]. 2012;3(10):1194–203.
13. Van Den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. Acta Neuropathol. 2010;120(3):297–304.
14. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. Brain Pathol. 2014;24(5):429–35.
15. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018;44(2):139–50.
16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007;114(2):97–109.
17. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. Clin Cancer Res 2013; 19:764–772.
18. Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. RadioGraphics [Internet]. 2017;37(7):2164–80.
19. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, Ghissassi F El, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst. 2010;103(24):1827–39
20. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet. 2012 Aug 4;380(9840):499-505.
21. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. Lancet Oncol. 2011; 12(4):353-60.
22. Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma - Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009. Pathophysiology [Internet]. 2015;22(1):1–13.

23. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang- Xuan K, Delattre JY., et al. Primary brain tumors in adults. *Lancet*. 2012;379:1984-96.
24. Tong JJ, Tao H, Hui OT, Jian C. Diabetes mellitus and risk of brain tumors: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2012;4(5):877-82.
25. Edlinger M, Strohmaier S, Jonsson H, Bjørge T, Manjer J, Borena WT, et al. Blood pressure and other metabolic syndrome factors and risk of brain tumour in the large population based Me-Can cohort study. *J Hypertens*. 2012; 30(2):290-6.
26. Johansson G, Andersson A, Melin B. Recent developments in genetic predisposition syndromes. *Acta Oncol*. 2015; 1-11.
27. Hemminki K, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadottir L, Pukkala E, Sundquist J, et al. Familial risks in nervous system tumours: Joint Nordic study. *Br J Cancer*. 2010;102(12):1786–90.
28. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto JCA. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 8va ed. Elsevier, editor. España; 2010
29. Nelson S, Taylor LP. Headaches in brain tumor patients: Primary or secondary? *Headache*. 2014;54(4):776–85.
30. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993; 43:1678.
31. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer*. 1998;34:98
32. Casas I, Báez A, Banfi N, Blumenkrantz Y, Javier M, Barros M, et al. Protocolo de estudio por neuroimágenes de los tumores del sistema nervioso central. 2016;8(3):210–26.
33. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancers, Version 1.2019, 03/05/19 © 2019.
34. Keunen O, Taxt T, Grüner R, Lund-Johansen M, Tonn JC, Pavlin T, et al. Multimodal imaging of gliomas in the context of evolving cellular and molecular therapies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;76(1):98–115.
35. Verburg N, Hoefnagels FWA, Barkhof F, Boellaard R, Goldman S, Guo J, et al. Diagnostic accuracy of neuroimaging to delineate diffuse gliomas within the brain: A meta-Analysis. *Am J Neuroradiol*. 2017;38(10):1884–91.
36. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2559–65 CrossRef Medline.
37. La Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro Oncol*. 2011;13(8):806–19.
38. Herholz K. Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2017;47(1):5–17.
39. Spence AM, Muzi M, Mankoff DA, et al: <sup>18</sup>F-FDG PET of gliomas at delayed intervals: Improved distinction between tumor and normal gray matter. *J Nucl Med* 2004;45:1653-1659.
40. Mertens K, Acou M, Van den Broecke C, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) mimicking high-grade glioma on delayed F-18 FDG PET imaging. *J Clin Neurosci* 2012;19:1167-1169.
41. Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, et al: Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995;195:47-52.
42. Khangembam BC, Karunanithi S, Sharma P, et al: Perfusion-metabolism coupling in recurrent gliomas: A prospective validation study with <sup>13</sup>N- ammonia and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Neuroradiology* 2014; 56:893-902.
43. ImaniF, Boada FE, Lieberman FS, et al: Comparison of proton magnetic resonance spectroscopy with fluorine-18 2-fluoro-deoxyglucose posi- tron emission tomography for assessment of brain tumor progression. *J Neuroimaging* 2012;22:184-190.
44. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, et al. O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine uptake in brain tumors: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:542–549.
45. Takenaka S, Shinoda J, Asano Y, et al: Metabolic assessment of monofocal acute inflammatory demyelination using MR spectroscopy and (<sup>11</sup>C)-methionine-, (<sup>11</sup>C)-choline-, and (<sup>18</sup>F)-fluorodeoxyglucose- PET. *Brain Tumor Pathol*

- 2011;28:229-238.
46. Pardridge WM: Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res* 1998;23:635-644.
  47. Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, et al: Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *NeuroMed Chir (Tokyo)* 2014;54:280-289
  48. Kläsner B, Buchmann N, Gempt J, et al: Early [<sup>18</sup>F]FET-PET in gliomas after surgical resection: Comparison with MRI and histopathology. *PLoS One* 2015;10:0141153
  49. L. Gotz, T.S. Spehl, W.A. Weber, A.L. Grosu, PET and SPECT for radiation treatment planning, *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging: Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med.* 56 (2012) 163–172
  50. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of <sup>18</sup>F-FET versus <sup>18</sup>F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol [Internet]*. 2016;18(3):426–34.
  51. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al. Hot spots in 18FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II glioma. *Neuro Oncol.* 2011;13:307–316
  52. Keisuke MiyaKe, Daisuke Ogawa, et al, Usefulness of positron emission tomographic studies for gliomas, *Neuro Med Chir (Tokyo)* 56, July, 2016.
  53. S. Karunanithi, P. Sharma, A. Kumar, et al, Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and (18)F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma, *Eur. Radiol.*23(2013)2628–2635.
  54. S. Karunanithi, P. Sharma, A. Kumar, et al, 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 40 (2013) 1025–1035.
  55. Krohn KA, Mankoff DA, Eary JF. Imaging cellular proliferation as a measure of response to therapy. *J Clin Pharmacol.* 2001;(Suppl. 41):96S–103S
  56. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, et al. Imaging proliferation in brain tumors with 18F-FLT PET: comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med.* 2005;46:945–952.
  57. K. Miyake, A. Shinomiya, M. Okada, T. Hatakeyama, N. Kawai, T. Tamiya, Usefulness of FDG, MET and FLT-PET studies for the management of human gliomas, *J. Biomed. Biotechnol.* 2012 (2012) 205818.
  58. W. Chen, S. Delaloye, D.H. Silverman, C. Geist, et al, Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [<sup>18</sup>F] fluorothymidine positron emission tomography: a pilot study, *J. Clin. Oncol. : Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25 (2007) 4714–4721.
  59. Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, et al: Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *NeuroMed Chir (Tokyo)* 2014;54:280-289.
  60. Hatazawa J, <sup>11</sup>C–acetate PET/CT: a potential alternative of transcranial biopsy for grading cerebral gliomas, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2018) 45:1011.
  61. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, Kameyama R, Kawai N, Hatakeyama T, Kaji M, Ohkawa M. <sup>11</sup>C-acetate PET in the evaluation of brain glioma: comparison with <sup>11</sup>C- methionine and <sup>18</sup>F-FDG-PET. *Mol Imaging Biol* 2008; 10: 281-7.
  62. Liu RS, Chang CP, Guo WY, Pan DH, Ho DM, Chang CW Kim SK, <sup>11</sup>C-acetate versus <sup>18</sup>F-FDG PET in detection of meningioma and monitoring the effect of gamma-knife radiosurgery. *J Nucl Med* 2010; 51: 883-91.
  63. Kim S, Kim D, Kim SH, Park M, Chang JH, Yun M. The roles of <sup>11</sup>C-acetate PET/CT in predicting tumor differentiation and survival in patients with cerebral glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018.
  64. Choong PFM, Nizam I, Ngan SYK, Schlicht S, Powell G, Slavin J, et al. Thallium-201 scintigraphy - A predictor of tumour necrosis in soft tissue sarcoma following preoperative radiotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(10):908–15.
  65. Tie J, Gunawardhana DH, Rosenthal MA. Differentiation of tumor recurrence from radiation necrosis in high grade gliomas using <sup>201</sup>Tl-SPECT. *J Clin Neurosci* 2008;15:1327–34.
  66. Gómez-Río M, Rodríguez-Fernández A, Ramos-Font C, et al. Diagnostic accuracy of <sup>201</sup>Thallium SPECT and <sup>18</sup>F-

- FDG-PET in the clinical assessment of glioma recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:966–75.
67. Park KJ, Kang SH, Park DH, Cho TH, Choe JG, Chung YG. Usefulness of thallium-201 SPECT for prediction of early progression in low-grade astrocytomas diagnosed by stereotactic biopsy. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2012;114(3):223–9.
  68. Shibata Y, Yamamoto T, Takano S, Katayama W, Takeda T, Matsumura A. Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2009;16(2):264–9.
  69. Cheng X, Li Y, Xu Z, Li D, Wang J. A meta-analysis of <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT for detection of recurrent glioma after radiation therapy. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2011;18(3):307–12.
  70. Cue F, Díaz AL, Miguel J, Escuela M. SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-MIBI para discriminar entre infiltración tumoral y absceso cerebral en casos de tomografía computarizada y resonancia magnética no concluyentes. *Case Presentation*. 2015;32(1):48–53.
  71. Study C, Choi JY, Kim SE, Shin HJ, Kim B, Kim JH. Brain tumor imaging with <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin : comparison with 201 Tl ., 2000;63–70.
  72. Deltuva Vp, Jurkienė N, Kulakienė I, Bunevičius A, Matukevičius A, Tamašauskas A. Introduction of novel semiquantitative evaluation of (99m)Tc-MIBI SPECT before and after treatment of glioma. *Medicina (Kaunas)*.2012; 48(1):15-21.
  73. Zhang H, Ma L, Wu C, Xu BN. Performance of SPECT in the differential diagnosis of glioma recurrence from radiation necrosis. *J Clin Neurosci*. 2015;22(2):229–37.
  74. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, Horiguchi Y, et al. (1998). Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta Gene Struct Expression* 1443: 113–127.
  75. Horoszewicz JS, Kawinski E, and Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 7: 927–935, 1987.
  76. Anilkumar, G.; Rajasekaran, S. A.; Wang, S.; Hankinson, O.; Bander, N. H.; Rajasekaran, A. K. Prostate-specific membrane antigen association with filamin A modulates its internalization and NAALADase activity. *Cancer research* 2003, 63, 2645-2648.
  77. Robinson, M. B.; Blakely, R.; Couto, R.; Coyle, J., Hydrolysis of the brain dipeptide N- acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. *Journal of Biological Chemistry* 1987, 262, 14498-14506.
  78. Whitaker, H.; Shiong, L.; Kay, J.; Grönberg, H.; et al, N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate peptidase-like 2 is overexpressed in cancer and promotes a pro-migratory and pro-metastatic phenotype. *Oncogene* 2014, 33, 5274-5287.
  79. Gordon, I. O.; Tretiakova, M. S.; Noffsinger, A. E.; Hart, J.; Reuter, V. E.; Al-Ahmadie, H. A. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair. *Modern Pathology* 2008, 21, 1421-1427.
  80. Tiffany, C. W.; Lapidus, R. G.; Merion, A.; Calvin, D. C.; Slusher, B. S. Characterization of the enzymatic activity of PSM: comparison with brain NAALADase. *The Prostate* 1999, 39, 28-35.
  81. Schülke, N.; Varlamova, O. A.; Donovan, G. P.; Ma, D.; et al, The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003, 100, 12590-12595.
  82. Rajasekaran, S. A.; Anilkumar, G.; Oshima, E.; Bowie, J. U.; Liu, H.; Heston, W.; Bander, N. H.; Rajasekaran, A. K. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate- specific membrane antigen. *Molecular biology of the cell* 2003, 14, 4835-4845.
  83. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ, Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein?, *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;(67):975–81
  84. Schmittgen, T. D.; Teske, S.; Vessella, R. L.; True, L. D.; Zakrajsek, B. A. Expression of prostate specific membrane antigen and three alternatively spliced variants of PSMA in prostate cancer patients. *International journal of cancer* 2003, 107, 323-329).

85. Barinka, C.; Sácha, P.; Sklenář, J.; Man, P.; Bezouška, K.; Slusher, B. S.; Konvalinka, J. Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity. *Protein Science* 2004, 13, 1627-1635.
86. Ghosh, A.; Heston, W. D. Effect of carbohydrate moieties on the folate hydrolysis activity of the prostate specific membrane antigen. *The Prostate* 2003, 57, 140-151.
87. Yao, V.; Bacich, D. J. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression gives prostate cancer cells a growth advantage in a physiologically relevant folate environment in vitro. *The Prostate* 2006, 66, 867-875.
88. Jemaa, A. B.; Bouraoui, Y.; Sallami, S.; et al, Co-expression and impact of prostate specific membrane antigen and prostate specific antigen in prostatic pathologies. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2010, 29, 1.
89. Vornov JJ, Hollinger KR, Jackson PF, et al. Still NAAG'ing After All These Years: The Continuing Pursuit of GCPII Inhibitors. *Adv Pharmacol.* 2016;76:215-255.
90. Evans, J. C.; Malhotra, M.; Cryan, J. F.; O'driscoll, C. M. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. *British journal of pharmacology* 2016.
91. Rahn, K. A.; Watkins, C. C.; Alt, J.; et al. Inhibition of glutamate carboxypeptidase II (GCPII) activity as a treatment for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012, 109, 20101-20106.
92. Ghadge, G. D.; Slusher, B. S.; Bodner, A.; et al, Glutamate carboxypeptidase II inhibition protects motor neurons from death in familial amyotrophic lateral sclerosis models. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003, 100, 9554-9559.
93. Bacich DJ, Wozniak KM, Lu XC, et al. Mice lacking glutamate carboxypeptidase II are protected from peripheral neuropathy and ischemic brain injury. *J Neurochem.* 2005;95:314-323.).
94. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res.* 1996;2:1445-1451.)
95. Rais R, Jiang W, Zhai H, et al. FOLH1/GCPII is elevated in IBD patients, and its inhibition ameliorates murine IBD abnormalities. *JCI Insight.* 2016;1.
96. Huang SS, Wang X, Zhang Y, Doke A, DiFilippo FP, Heston WD. Improving the biodistribution of PSMA-targeting tracers with a highly negatively charged linker. *Prostate.* 2014;74:702-713.
97. Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, Rodrigo I, García J, Quian J, & Boswick DG. (2004). Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol*, 19, pp. 715-8.
98. O'Keefe, Bacich, et al. (2001)" Prostate Specific Membrane Antigen" in Chung, Leland, Isaacs, William, Simons, Jonathan, (ed.) *Prostate Cancer Biology, Genetics, and the New Therapeutics*. Totowa, New Jersey, Humana Press, 307-326.
99. Yao V, Parwani A, Maier C, Heston WD, & Bacich DJ. (2008). Moderate expression of prostate-specific membrane antigen, a tissue differentiation antigen and folate hydrolase, facilitates prostate carcinogenesis. *Cancer Res*, 68, pp. 9070-7.
100. Chang SS, Keefe DSO, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WDW, Gaudin PB. Advances in Brief Prostate-specific Membrane Antigen Is Produced in Tumor. *Clin Cancer Res.* 1999;5(October):2674–81).
101. Chang, S. S.; Reuter, V. E.; Heston, W.; Bander, N. H.; Grauer, L. S.; Gaudin, P. B. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer research* 1999, 59, 3192-3198.
102. Heitkötter, B.; Trautmann, M.; Grünewald, I.; et al, Expression of PSMA in tumor neovasculature of high grade sarcomas including synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, undifferentiated sarcoma and MPNST. *prostate* 2016, 2, 6-12.
103. Haffner, M. C.; Kronberger, I. E.; Ross, J. S.; et al, Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Human pathology* 2009, 40, 1754-1761.

104. Baccala, A.; Sercia, L.; Li, J.; Heston, W.; Zhou, M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology* 2007, 70, 385- 390.
105. Chang, S. S.; O'Keefe, D. S.; Bacich, D. J.; Reuter, V. E.; et al. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clinical Cancer Research* 1999, 5, 2674-2681.
106. Conway, R. E.; Rojas, C.; Alt, J.; Nováková, Z.; et al, Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide. *Angiogenesis* 2016, 19, 487-500.
107. Conway, R. E.; Petrovic, N.; Li, Z.; Heston, W.; Wu, D.; Shapiro, L. H. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. *Molecular and cellular biology* 2006, 26, 5310-5324.
108. Bacich, D. J.; Ramadan, E.; O'keefe, D. S.; Bukhari, N.; et al. Deletion of the glutamate carboxypeptidase II gene in mice reveals a second enzyme activity that hydrolyzes N-acetylaspartylglutamate. *Journal of neurochemistry* 2002, 83, 20-29.
109. Grant, C. L.; Caromile, L. A.; Durrani, K.; et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) regulates angiogenesis independently of VEGF during ocular neovascularization. *PLoS one* 2012, 7, e41285.
110. Conway, R. E.; Joiner, K.; Patterson, A.; et al, Prostate specific membrane antigen produces pro-angiogenic laminin peptides downstream of matrix metalloprotease-2. *Angiogenesis* 2013, 16, 847-860.
111. Colombatti, M.; Grasso, S.; Porzia, A.; Fracasso, G.; et al. The Prostate Specific Membrane Antigen Regulates the Expression of IL-6 and CCL5 in Prostate Tumour Cells by Activating the MAPK Pathways 1. *PLoS one* 2009, 4, e4608.
112. Perico, M. E.; Grasso, S.; Brunelli, M.; Martignoni, G.; et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) assembles a macromolecular complex regulating growth and survival of prostate cancer cells “in vitro” and correlating with progression “in vivo”. *Oncotarget* 2016, 7, 74189-74202.
113. Höti, N.; Shah, P.; Hu, Y.; Yang, S.; Zhang, H. Proteomics analyses of prostate cancer cells reveals cellular pathways associated with androgen resistance. *Proteomics* 2017.
114. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, Vol. 86, 353–364, August 9, 1996.
115. Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Sheehan CE, et al. Vascular targeted therapy with anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 in advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):540-7.
116. Wernicke AG, Edgar MA, Lavi E, Liu H, Salerno P, Bander NH, Gutin PH. Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Nov;135(11):1486-9.
117. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, Lambert G, Crawford JR, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell Int*. 2014 Mar 20;14(1):26.
118. Grau SJ, Trillsch F, Luttichau Iv, et al. Lymphatic phenotype in tumor vessels in malignant gliomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2008;34:675-9.
119. Saffar H, Noohi M, Tavangar SM, Saffar H, Azimi S. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) in Brain Glioma and its Correlation with Tumor Grade. *Iran J Pathol*. 2018;13(1):45–53.
120. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res*. 1983;43:1809-1818.
121. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL. Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoma cell line. *Prostate*. 1997;30:232-242.
122. Pomper, M. G.; Musachio, J. L.; Zhang, J.; Scheffel, et al. <sup>11</sup>C-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Mol Imaging*. 2002 Apr-Jun;1(2):96-101.
123. Foss, C. A.; Mease, R. C.; Fan, H.; Wang, Y.; Ravert, H. T.; et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clinical cancer research* 2005, 11, 4022-4028.
124. Banerjee, S. R.; Foss, C. A.; Castanares, M.; Mease, R. C.; et al. Synthesis and evaluation of technetium-99m-and

- rhenium-labeled inhibitors of the prostate-specific membrane antigen (PSMA). *Journal of medicinal chemistry* 2008, 51, 4504-4517.
125. Robu, S.; Schottelius, M.; Eiber, M.; Maurer, T.; et al. Preclinical evaluation and first patient application of <sup>99m</sup>Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2016, jnumed.116.178939.
  126. Chen, Y.; Foss, C. A.; Byun, Y.; Nimmagadda, S.; et al. Radiohalogenated prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based ureas as imaging agents for prostate cancer. *Journal of medicinal chemistry* 2008, 51, 7933-7943.
  127. Mease, R. C.; Dusich, C. L.; Foss, C. A.; Ravert, H. T.; et al. N-[N-((S)-1,3-Dicarboxypropyl)carbonyl]-4-[<sup>18</sup>F]fluorobenzyl-Lcysteine,[<sup>18</sup>F] DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 2008, 14, 3036-3043.
  128. Hillier, S. M.; Maresca, K. P.; Femia, F. J.; Marquis, J. C.; et al. Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer research* 2009, 69, 6932-6940.
  129. Banerjee, S. R.; Pullambhatla, M.; Byun, Y.; et al. <sup>68</sup>Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *Journal of medicinal chemistry* 2010, 53, 5333-5341.
  130. Weineisen, M.; Simecek, J.; Schottelius, M.; Schwaiger, M.; Wester, H.-J. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI research* 2014, 4, 63.
  131. Weineisen, M.; Schottelius, M.; Simecek, J.; et al. <sup>68</sup>Ga-and <sup>177</sup>Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA- targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *Journal of Nuclear Medicine* 2015, 56, 1169-1176.
  132. Chen, Y.; Pullambhatla, M.; Foss, C. A.; Byun, Y.; et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F] fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid,[<sup>18</sup>F] DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 2011, 17, 7645-7653.
  133. Schottelius, M.; Wirtz, M.; Eiber, M.; Maurer, T.; Wester, H.-J. [<sup>111</sup>In] PSMA-I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery. *EJNMMI research* 2015, 5, 68.
  134. Kiess, A.; Banerjee, S.; Mease, R.; Rowe, S.; et al. Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Sep;59(3):241-68. Epub 2015 Jul 24.
  135. Sanford, E.; Grzonka, R.; Heal, A.; Helal, M.; Persky, L.; Tyson, I. Prostate cancer imaging with a new monoclonal antibody: a preliminary report. *Annals of surgical oncology* 1994, 1, 400-404.
  136. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH, Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist* 2004,9:528– 537.
  137. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT false-positive tracer uptake in Paget disease. *Clin Nucl Med*. 2016;41:e454–e455.
  138. Gykiere P, Goethals L, Everaert H. Healing sacral fracture masquerading as metastatic bone disease on a <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41: e346–e347.
  139. Shetty D, Patel D, Le K, Bui C, Mansberg R, Pitfalls in Gallium-68 PSMA PET/CT Interpretation—A Pictorial Review, *Tomography*. 2018 Dec; 4(4): 182–193.
  140. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:486–495.
  141. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/ CT imaging with the (<sup>68</sup>Ga)-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42: 197–209.
  142. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56:668–674.
  143. Bluemel C, Krebs M, Polat B, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT in patients with 19. biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-choline-PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41:515–521.

144. Freitag MT, Radtke JP, Hadaschik BA, et al. Comparison of hybrid (68)Ga- PSMA PET/MRI and (68)Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of lymph node and bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:70–83.
145. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:34–41.
146. Demirci E, Ocak M, Kabasakal L, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1461–1462.
147. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43: 795–796.
148. Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1482–1483.
149. Taywade SK, Damle NA, Bal C. PSMA expression in papillary thyroid carcinoma: opening a new horizon in management of thyroid cancer? *Clin Nucl Med*. 2016;41:e263–e265.
150. Shetty D, Loh H, Bui C, et al. Elevated <sup>68</sup>Ga prostate-specific membrane antigen activity in metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Nucl Med*. 2016; 41:414–416.
151. Huang YT, Fong W, Thomas P. Rectal carcinoma on <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41:e167–e168.
152. Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, et al. Follicular lymphoma showing avid uptake on <sup>68</sup>Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41: 500–501.
153. Schwenck J, Tabatabai G, Skardelly M, et al. In vivo visualization of prostate-specific membrane antigen in glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:170–171.
154. Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA, Nanabala R, Jayaprakash G, Madhavan J, et al. Diagnostic Value of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT Imaging of Brain Tumors-Preliminary Analysis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2017;42(1):41–8.
155. Andres R, Fragomeni S, Menke JR, Holdhoff M, Ferrigno C, Lattera JJ, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen – Targeted Imaging With [18F] DCFPyL in High-Grade Gliomas. *Clin Nucl Med* 2017;00:1–3.
156. Kunikowska J, Bartosz K, Leszek K. Glioblastoma multiforme: another potential application for <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT as a guide for targeted therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:886–7.
157. Matsuda M, Ishikawa E, Yamamoto T, Hatano K, Joraku A, Izumi Y. Potential use of prostate specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with 89 Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody. *J Neurooncol [Internet]*. 2018;0(0):0.
158. Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, Herndon JE, et al. Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. *J Clin Oncol* 2008;26:271–278.
159. Matsuda M, Ishikawa E, Yamamoto T, Akutsu H, Takano S, Matsumura A. Efficacy of bevacizumab therapy in recurrent malignant gliomas in relation to the prior recurrence pattern or tumor location. *J Clin Neurosci* 2017;40:115–119.
160. Kawai N, Lin W, Cao WD, Ogawa D, Miyake K, Haba R, Maeda Y, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T (2014) Correlation between <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole PET and expression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in newly diagnosed and recurrent malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1870–1878.
161. Delishaj D, Ursino S, Pasqualetti F, Cristaudo A, Cosottini M, Fabrini MG, Paiar F. Bevacizumab for the treatment of radiation-induced cerebral necrosis: a systematic review of the literature. *J Clin Med Res*, 2017, 9:273–280.
162. Sasikumar A, Kashyap R, Joy A, Charan Patro K, Bhattacharya P, Reddy Pilaka VK, Oommen KE, Pillai MRA, Utility of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in Imaging of Glioma-A Pilot Study. *Clin Nucl Med*. 2018 Sep;43(9):e304–e309.
163. Verma P, Malhotra G, Goel A, et al. Differential Uptake of <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC (PSMA-11) in Low-Grade Versus High-Grade Gliomas in Treatment-Naive Patients, *Clin Nucl Med* 2019;44: e318–e322.
164. Salas Fragomeni R, Pienta K, Pomper M, et al. Uptake of Prostate-Specific Membrane Antigen–Targeted <sup>18</sup>F-DCFpyL in Cerebral Radionecrosis. *Clin Nucl Med* 2018;43: e419–e421.

165. Kularatne SA, Zhou Z, Yang J, Post CB, and Low PS. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted <sup>99m</sup>Tc-radioimaging agents. *Mol Pharm* 2009;6:790-800.
166. Lu G, Maresca KP, Hillier SM, Zimmerman CN, Eckelman WC, Joyal JL, et al. Synthesis and SAR of <sup>99m</sup>Tc/Re-labeled small molecule prostate specific membrane antigen inhibitors with novel polar chelates. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23:1557-63.
167. Hillier SM, Maresca KP, Lu G, Merkin RD, Marquis JC, Zimmerman CN, et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2013;54:1369-76.
168. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Babich JW, et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2014; 55: 1791-98.
169. Ferro-flores G, Luna-gutiérrez M, Ocampo-garcía B, Santos-cuevas C, Azorín-vega E, Jiménez-mancilla N, et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for Tc-based SPECT. *Nucl Med Biol.* 2017;48:36–44.
170. Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, Garcia-Perez FO., et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and Radiation Dosimetry in Healthy Subjects and Imaging of Prostate Cancer Tumors in Patients. *Nucl Med Biol.* 2017;48:36–44.
171. Organization WH. Use of ionizing radiation and radionuclides on human beings for medical research, training, and nonmedical purposes. 1977.
172. García-Pérez FO, Davanzo J, López-Buenrostro S, Santos-Cuevas C. Head to head comparison performance of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA SPECT/CT and Ga-PSMA-11 PET/CT a prospective study in biochemical recurrence prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;8(5):332–40).
173. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol [Internet].* 2017;18(6):e315–29.
174. Osswald M, Jung E, Sahm F, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature* 2015; 528: 93–98.
175. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group. *Neurosurgery* 2012; 70: 234–43.
176. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1338–45.
177. Serrano J, Rayo JI, Infante JR, Dominguez ML, Lorenzana L, Porras JL, et al. Neurocirugía radiodirigida: Una aplicación novedosa de la medicina nuclear. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25(3):184–7.
178. Wick W, Roth P, Hartmann C, et al, for the Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016; 18: 1529–37
179. Stupp R, Mason WP, van den Bent BM, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U et al, European Organisation for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiotherapy G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987 – 996).
180. Villalva C, Cortes U, Wager M, Tourani JM, Rivet P, et al. O6-Methylguanine-Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation Status in Glioma Stem-Like Cells is Correlated to Temozolomide Sensitivity Under Differentiation-Promoting Conditions. *Int J Mol Sci* 2012,13: 6983 – 6994.
181. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L et al (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997–1003.
182. Beier D, Rohrl S, Pillai DR, Schwarz S, Kunz-Schughart LA, Leukel P, Proescholdt M, Brawanski A, Bogdahn U, Trampe-Kieslich A et al (2008) Temozolomide preferentially depletes cancer stem cells in glioblastoma. *Cancer Res*

- 68: 5706 – 5715.
183. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32(8):783–790.
  184. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 2016;374(14):1344–1355.
  185. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al: Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 17:1521-1532, 2016.
  186. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W (2005) Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 333: 328 – 335.
  187. Hosokawa T, Tokita H, Matsuyama T, et al, (2010) Two cases of venous thrombosis confirmed during the bevacizumab combination chemotherapy for colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 37: 2520 – 2522.
  188. Kioi M, Vogel H, Schultz G, Hoffman RM, Harsh GR, Brown JM. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J. Clin. Invest.* 2010;120(3): 694-705.
  189. Bařinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M (2012). Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem* 19: 856.
  190. Kularatne SA, Wang K, Santhapuram HK, Low PS: Prostate-specific membrane antigen targeted imaging and therapy of prostate cancer using a PSMA inhibitor as a homing ligand. *Mol Pharm* 2009, 6:780–789.
  191. Hrkach J, Von Hoff D, Mukkaram Ali M, Andrianova E, Auer J, Campbell T, et al. Preclinical development and clinical translation of a PSMA-targeted docetaxel nanoparticle with a differentiated pharmacological profile. *Sci Transl Med* 2012, 4:128ra139.
  192. Fisher MJ, Adamson PC (2002) Anti-angiogenic agents for the treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 12:477–499.
  193. Heinrich Elinzano, MD, BrUOG 263: Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Glioblastoma Multiforme (GBM): A Phase II Brown University Oncology Research Group Study, [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01856933](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01856933).
  194. Piccioni David, Juarez Tiffany, Brown Bradley LR, Allgood Victoria and SK. Phase II Study of Mipsagargin (G-202), a PSMA-activated prodrug targeting the tumor endothelium, in adult patients with recurrent or progressive Glioblastoma. *Nuero-Oncology Abstr.* 2015;1–9:2015.
  195. GenSpera, Inc. Efficacy, Safety and CNS Exposure of G-202 (Mipsagargin) in Patients With Recurrent or Progressive Glioblastoma. [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02067156](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02067156)
  196. Emmet Louis et al. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 64 (2017) 52–60).
  197. Jadvar H Desai B Ji L et al. Baseline 18F-FDG PET/CT parameters as imaging biomarkers of overall survival in castrate-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013; 54: 1195-1201
  198. Hofman MS Violet J Hicks RJ et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 825-833.
  199. Rahbar K Ahmadzadehfar H Kratochwil C et al. German Multicenter Study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017; 58: 85-90.
  200. Bilgin R, Ergül N, Tevfik. Incidental Meningioma Mimicking Metastasis of Prostate Adenocarcinoma in 68Ga-Labeled PSMA Ligand PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41: 956–958.