



Centro Profesional  
**Universidad**  
**Europea**

Ciclo Formativo Grado Superior Imagen para el Diagnóstico y  
Medicina Nuclear

<sup>68</sup>Ga-FAPI: Manual Informativo para Técnico superior

Tutor: Eduardo Romero Sanz

Autores: Mirela Lidia Sone, Oscar Gross Echeverría y Sherezade  
Mohamedi Mohamed

Ciclo 2020-2021

## Agradecimientos

Queremos agradecer en primer lugar a nuestros maestros por su orientación, su soporte y conocimientos que nos formaron para nuestra carrera.

Agradecemos a las instituciones que han hecho posible la realización del trabajo presentado en esta memoria de tesis por la ayuda, paciencia y apoyo durante nuestras prácticas.

También al personal de los departamentos de Imagen para Diagnóstico y Medicina Nuclear de las instituciones por su solidaridad, confianza y profesionalismo en la realización de este trabajo y nuestra prácticas profesionales que no sería posible sin su tiempo y paciencia.

## ÍNDICE

1. Resumen/Abstract.....	<a href="#">4</a>
2. Introducción.....	<a href="#">5</a>
3. Objetivos.....	<a href="#">14</a>
4. Método y Materiales.....	<a href="#">15</a>
5. Resultados.....	<a href="#">17</a>
6. Discusión.....	<a href="#">23</a>
7. Conclusión.....	<a href="#">27</a>
8. Bibliografía.....	<a href="#">28</a>

## Resumen

El  $^{68}\text{Ga}$  FAPI es una alternativa al FDG para la detección del cáncer. Su afinidad al fibroblasto nos da una mayor precisión de diagnóstico de diferentes tumores. El inhibidor de la proteína activadora de fibroblastos aprovecha la existencia de la proteína FAP, la cual está presente en el estroma de varios tipos de tumores. Por su utilidad es necesario que los técnicos vayan conociendo la existencia e importancia del radiofármaco. **Método;** Se realiza un estudio mediante una encuesta de 4 preguntas con el objetivo de determinar el nivel de conocimiento actual sobre el  $^{68}\text{Ga}$ FAPI . Dirigidas a 9 técnicos del Departamento de Medicina Nuclear con el objetivo de evaluar conocimiento previo del técnico sobre el  $^{68}\text{Ga}$  FAPI determinando la información que considera prioritaria al conocer el  $^{68}\text{Ga}$  FAPI para su rápida comprensión. Todo esto con la finalidad de evaluar la recepción y adquisición de los conocimientos. **Conclusión;** dar conocimiento sobre el FAPI a los técnicos es necesario para la formación continua de nuestros profesionales. Tratándose de un radiofármaco relativamente nuevo de los cuáles estamos acostumbrados a ver sólo las partes positivas, permite que nos hagamos a la idea de las principales limitaciones, y también de las ventajas en casos determinados.

## Abstract

$^{68}\text{Ga}$  FAPI is an alternative to FDG for cancer detection. Its affinity to the fibroblast gives us greater precision in the diagnosis of different tumors. The fibroblast activating protein inhibitor takes advantage of the existence of the FAP protein, which is present in the stroma of various types of tumors. Due to its usefulness, it is necessary for technicians to get to know the existence and importance of the radiopharmaceutical. **Method;** A study is carried out through a 4-question survey in order to determine the current level of knowledge about the  $^{68}\text{Ga}$ FAPI. Aimed at 9 technicians from the Department of NM with the finality of evaluating prior knowledge of the technician about the  $^{68}\text{Ga}$  FAPI, determining the information about  $^{68}\text{Ga}$ FAPI that they consider to be a priority in their day to day workplace. All this in order to evaluate the reception and acquisition of knowledge. **Conclusion;** Giving knowledge about FAPI to technicians is necessary for the continuous training of our professionals. Being a relatively new radiopharmaceutical of which we are used to seeing only the positive parts, it allows us to get an idea of the main limitations, and also of the advantages in certain cases

## Introducción

Para comprender el tema del radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$  FAPI es primero necesario definir ciertos conceptos.

## Medicina nuclear

La *Medicina Nuclear* es una moderna especialidad médica que nos permite realizar diagnósticos y tratamientos con la utilización de radiofármacos o radiotrazadores.

La *Medicina Nuclear* comienza su desarrollo a principios del siglo XX, principalmente aplicando técnicas terapéuticas en enfermedades como cáncer de piel.

En 1934 el físico *Ernest Lawrence* desarrolló el primer ciclotrón.

Se destaca 1946 como fecha histórica, fecha en la que se construye el primer reactor productor de radionúclidos.

Avanzamos en 1950, se inventa la Cámara de Centelleo Gamma, gracias a esto, obtenemos una imagen médica para diagnóstico clínico. En los años 50, con un desarrollo y evolución en sistemas informáticos complejos, instrumentación y equipos, se permitió el desarrollo de máquinas más potentes. Y partir de los 60 el desarrollo de la Medicina Nuclear es imparable.

En los años 70 fue de gran importancia la puesta a punto de la técnica del SPECT Cerebral, y en los años 80 del PET.

Continuamos con el desarrollo y evolución de la Medicina Nuclear en España.

En 1948 el *Dr. Blanco-Soler* y colaboradores del Hospital de la Cruz Roja de Madrid constituyen el primer grupo que se interesa por las aplicaciones clínicas de los isótopos radiactivos y en 1949 adquiere un detector de radiaciones e importa  $^{131}\text{I}$  de Gran Bretaña. Se realizan los primeros estudios prácticos y se publica el primer artículo español sobre el tema. Paralelamente, el *Prof. Gil y Gil* inauguran el Servicio de Isótopos Radiactivos en un centro privado en Madrid.

En 1951, se inaugura el primer Servicio de Isótopos Radioactivos en un Ambulatorio de la Seguridad Social en Madrid <sup>(15)</sup>.

A partir de este momento comenzamos una fase en la que la inauguración de nuevos centros PET crece paralelamente a nuevas unidades de Medicina Nuclear.

Actualmente existen unas 150 Unidades de Medicina Nuclear que realizan aproximadamente de forma anual 700.000 procedimientos diagnósticos, entre ellos 60.000 corresponden a estudios PET, y 30.000 en aplicaciones terapéuticas <sup>(15)(16)</sup>.

La *Medicina Nuclear*, según la definición de la Organización Mundial de la Salud y el Organismo Internacional de la Energía Atómica, "es la especialidad que se ocupa del diagnóstico, tratamiento e investigación médico, mediante el uso de radioisótopos como fuentes abiertas"

Las técnicas de medicina nuclear más comunes se centran en dos grandes áreas médicas: diagnóstico y terapéutico.

- Las técnicas de diagnóstico están basadas en los radiofármacos o también denominados trazadores, dichas sustancias, introduciéndose en el organismo del paciente, nos permite detectar su emisión de radiación desde fuera, es decir, nos permiten su seguimiento desde el exterior.
- Como técnicas terapéuticas, aquí podemos incluir tratamiento de la tiroides, tratamiento paliativo del dolor de las metástasis óseas, aprovechando la radiación para atacar y deteriorar los tejidos dañados <sup>(17)</sup>.

### Radiofarmacia

La radiofarmacia es la ciencia que involucra la preparación de materiales radiactivos para la administración de materiales radiactivos cuya administración será para propósitos de diagnóstico y/o tratamiento específico de enfermedades en el área de medicina nuclear.

Aunque el término fue acuñado en los años sesenta por el Capitán William H. Briner, el padre de la radiofarmacia, en el instituto nacional de la salud en Bethesda, Maryland, el uso de radio químicos del acta de del siglo XIX con los trabajos de Henry Bequerel y M. Mary Curí<sup>(2)</sup>. En 1948 el Doctor John E. Christian publicó uno de los primeros artículos sobre los radioisótopos y su aplicación para las investigaciones pharmaceuticals. Para 1968, se había establecido el primer programa de llegado en radio farmacia en en la universidad del sur de California<sup>(3)</sup>.

En España el real decreto 479/1993 y el real decreto 412/1997 permitieron la formación de la especialización de radiofarmacia, una especialidad de apenas 28 años en su formación en el país. La ley 29/2006 permitió la elaboración de radiofármacos en las unidades de medicina nuclear dentro de las instituciones hospitalarias sin tener que considerarse como fabricación de medicamentos industriales, era previsto anteriormente. Con estos implementos la radiofarmacia ha podido desarrollarse a una rama médica indispensable para el tratamiento diagnóstico e investigación de la fisiología y patología del cuerpo humano. En la actualidad, el campo está apropiadamente legislado y controlado para un mejor desarrollo de radiofármacos con una alta inclinación hacia la tendencia que se conoce como terapia diagnóstica o theranostic. Su capacidad de crear dichos compuestos se ha mejorado en los últimos años como generadores compactos de radio componentes Padre/hijo cuando una mayor gama con cada generación de radiofármacos. Los ciclotrones han desplazado en su mayoría al generador nuclear como fuente principal de radioisótopos por su mayor seguridad y costo económico<sup>(7)</sup>.

Esto hace que mucho del enfoque de radiofarmacia sean con mayor trato a los pacientes al momento de realizar estudios PET/SPECT. Está claro que no podemos olvidar el área investigativa, que trabaja continuamente para crear nuevas uniones entre los radioisótopos y nueva generación de biofármacos para el beneficio médico y en el área de investigación. Es obvio que al hablar de radiofarmacia no podemos omitir hablar de los radiofármacos.

Los radiofármacos han sido definidos como *toda sustancia que contiene un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en los seres humanos con fines diagnósticos o terapéuticos* <sup>(1)</sup>.

La historia de la radiofarmacia inicia con la radioquímica y específicamente con los radiotrazadores. La famosa historia de la comida reciclada de George Hevesy y la asistencia de rudimentario contador Geiger en 1910, puso la base para la creación del primer radio trazador, el plomo 210 para el año 1924 y la prueba de su viabilidad en 1925, al ser rastreado de un brazo a otro. En los años subsiguientes, se hicieron varios descubrimientos que para 1938 culminaría en la creación de los dos radioisótopos de mayor uso en la radio farmacia: el tecnecio 99 metaestable, el primer radio artificial y el

yodo 131, el primer radio comercial. Aunque serían varios años para que el tecnecio tuviera un impacto significativo en radio farmacia, el yodo 131 se utilizó como tratamiento para la tiroides desde los años 40, con una producción comercial desde 1946, por lo que es comprensible que para 1949 el Doctor Blanco Soler trajera uno de los primeros detectores y un suplemento de yodo 131 a Madrid, y que para 1951 se estableciera el servicio de radioisótopos<sup>(2)</sup>.

La época de los cincuentas y sesentas crearon las bases para pasar de radioisótopos a radiofármacos como lo conocemos<sup>(2)</sup>. Uno de los primeros compuestos comerciales fue el RISA, que era un componente de albúmina humana diseñado para unirse con el yodo 131. La creación de la gama cámara y la rudimentaria tomografía asistieron a la creación de la radio imagen, pero fue en 1957 que la radio farmacia avanzó con la creación de los primeros generadores de radioisótopos que permitían crearlos rápidamente, localmente y económicamente en las unidades de medicina nuclear. Para 1960 los generadores de yodo 132 y tecnecio 99M fueron puestos a la venta comercial<sup>(2)</sup>. Para 1964 el tecnecio día era utilizado como radiotrazador<sup>(2)</sup> y para 1970 se unió a su primer fármaco<sup>(2)</sup>, el DTPA. Desde ese momento el tecnecio se volvió uno de los más indispensables componentes para los radiofármacos de emisión gamma<sup>(5)</sup>.

Los años 70 y 80 trajeron el advenimiento de la imagen por emisión de positrones<sup>(2,3,8)</sup>, con el <sup>18</sup>F-FDG (la fluorodesoxiglucosa) en 1976 tomando un papel estelar en este tipo de imagen. Inicialmente creado por sustitución electrófila pero logrando una accesibilidad comercial médica desde 1986 con la creación del método sustitución nucleófila para mayor eficiencia. El éxito de la FDG para los 90 abrió el campo de la radiofarmacia del campo de la radioquímica<sup>(2,3,8)</sup>, permitiendo la creación de catalizadores quien no sólo dependía de componentes orgánicos como las células rojas (hematíes), la albúmina o agentes quelantes. Utilizando descubrimientos del radioinmunoanálisis, los radioisótopos se unieron a vectores, iones y receptores celulares específicos para una recepción dirigida de sistemas u órganos. Esto nos llega al tema de este documento, el inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos, el <sup>68</sup>Ga FAPI.



## Tomografía por emisión de positrones (PET)

La tomografía por emisión de positrones, es una técnica no invasiva de la Medicina Nuclear que nos permite obtener imágenes *in vivo* de diferentes moléculas. Se trata de poner dos detectores, de forma opuesta entre ellos, a ambos lados del paciente, inyectando al este, una molécula radiactiva, emitiendo una radiación, la cual nos permitirá su seguimiento desde el exterior. La elaboración de la imagen tomográfica es debida a la detección coincidente de la aniquilación.

Los radiofármacos utilizados en el estudio sufren una desintegración debido a la emisión de positrones, se produce la reacción de aniquilación de los positrones emitidos por los radionúclidos, con los electrones de la materia, emitiendo a continuación dos fotones.

Estos dos fotones, son detectados por los detectores, y dependiendo del tiempo que tardan en llegar al detector, obtenemos la posición exacta del radionucleido.

Podemos destacar el PET como una gran ventaja para la obtención de imágenes tridimensionales con mucha más sensibilidad y rápida capacidad de detección.

A diferencia de las gammacámaras, el PET es mucho más sensible, nos permite detectar la señal emitida en un punto concreto, sin embargo, las gammacámaras necesitan colimadores para poder filtrar la señal que llega al detector.

Uno de los radionucleidos utilizados tradicionalmente en técnicas de diagnóstico es el Flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ -FDG), además del Galio-68, el cual se conoce desde hace más de 40 años y que se comenzó a utilizar en aplicaciones PET desde el año 2000.

Gracias a la  $^{18}\text{F}$ -FDG se ha podido proceder a la introducción de la técnica PET a nivel hospitalario, sus indicaciones clínicamente relevantes son reconocidas por los principales sistemas de financiación de salud de todos los países, de forma que el 85% de las indicaciones del PET son oncológicas <sup>(18)</sup>.

El PET, surge con el descubrimiento teórico y experimental del positrón, que fueron predichas en 1927 por el físico *P.A.M. Dirac*. A continuación, *C.D. Anderson*, en 1932, detecta los positrones en los rayos cósmicos. A finales de 1950 se aplicaron ya las propiedades de aniquilación de los positrones con sistemas de detección muy convencionales y sencillos. El primer instrumento para la generación de imágenes tomográficas fue creado por el *Dr. Brownell*, pionero en esta área en aquel momento<sup>(19)</sup>.

Sin embargo, en 1960, se desarrolló una nueva versión del tomógrafo, mucho más sensible y con posibilidad de obtener imágenes tridimensionales además de realizarse los primeros estudios con radiofármacos emisores de positrones. En 1967, comenzaron a estudiar procesos para la

reconstrucción de las imágenes tomográficas. La versión más moderna del PET, surge en la década de los 70 en Estados Unidos, por el químico Michael Phelps.

En estos primeros equipos, la utilización de fuentes de radiación externas, para la corrección por atenuación, hacían notablemente prolongado el tiempo de adquisición del estudio. Es por eso que actualmente, la corrección por atenuación se hace combinando el PET con equipos de tomografía computarizada (CT), de esta forma también, disminuye favorablemente el tiempo de adquisición del estudio. Townsend DW. y Cherry SR, fueron los primeros en trabajar en la fusión de ambas modalidades. Este nuevo concepto de diagnóstico, desarrollado en 1998, el denominado PET/CT, y consiste en la fusión de dos sistemas en un mismo equipo.

Nos permite obtener información metabólica y morfológica para una mayor detección y control de la terapia <sup>(20)</sup>.

En España fue introducido en 1995, donde se realizaron los primeros estudios en el Centro PET Complutense de Madrid.

En su última generación, los tomografía de emisión de positrones se han integrado con tomografía convencional o con resonancia magnética con la intención de explorar ambos componentes fisiológicos y anatómicos del cuerpo durante una exploración única. Debido a esto, la radiofarmacia ha hecho uso de esta innovación para mejorar sus compuestos para ser más específicos o incluso dirigidos, para un mayor entendimiento de las patologías.

La decisión de qué componente para la exploración anatómica se utiliza o se adquiere depende en gran parte de factores médicos, económicos, e investigativos. En la actualidad se ha observado que el PET/CT es el equipo de predilección para fines médicos por su velocidad de examinación y costo, mientras que el PET/MRI se destaca en el medio de investigación como la herramienta de elección. Aunque el atractivo de una menor exposición por un PET/MRI le da una ventaja para ser el aparato de elección para exámenes, mucha de la literatura parece apostar hacia una fuerte tendencia para la próxima generación de PET/CT. Uno de las predicciones para el futuro que se encuentra es la disminución del tiempo de escaneo de los equipos con un posprocesamiento más fácil e intuitivo de las imágenes.

Otro elemento que será cubierto por este trabajo es la creación de trazadores especializados de aminoácidos o receptores específicos de péptidos (como el FTL, <sup>11</sup>C-Colina, <sup>11</sup>C-Acetato, <sup>68</sup>Ga FAPI), que se unirán a elementos radiactivos de fácil producción y adquisición

(con generadores más versátiles o ciclotrones más costo-efectivos).

La siguiente predicción del futuro del PET es la creación de equipo especializado o la creación de exámenes de escaneo corporal parcial, lo que evitaría la dosis de irradiación del paciente por cantidad necesaria para el rastreo o por la necesidad de un radiofármaco específico para el órgano diana en la parte corporal a explorar como en el caso del PET de amiloides para el estudio del Alzheimer<sup>(21)(20)</sup>.

## Theranostics

Theranostics es la combinación entre los términos terapia (therapy) y diagnóstico (diagnostics). Es un campo de la medicina que está resurgiendo y tiene como objetivo crear agentes dirigidos que se puedan utilizar para indicaciones diagnósticas y / o terapéuticas. Se utiliza un fármaco radiactivo para detectar (diagnosticar) y un segundo fármaco radiactivo aparte para gestionar la terapia para tratar el tumor primordial y cualquier tumor metastásico. Hace referencia al emparejamiento de biomarcadores de diagnóstico con agentes terapéuticos que distribuyen un propósito concreto en células o tejidos enfermos.

Se emplean compuestos radiactivos para conseguir imágenes de fenómenos biológicos por medio de objetivos específicos de la patología, como receptores de área celular o transportadores de membrana, y después utilizar agentes diseñados específicamente para gestionar radiación ionizante a los tejidos que manifiestan estos objetivos.

Este ámbito de la medicina nuclear ha ganado importancia a lo largo de los años ya que ayuda a proporcionar un tratamiento personalizado para diversas enfermedades, evita estudios costosos innecesarios, mejora la predicción de la respuesta mediante imágenes moleculares.

Se pueden usar radioisótopos emisores de positrones con objetivos de diagnóstico y se pueden usar radioisótopos emisores alfa y beta para terapia. La técnica de radiomarcaje de un agente terapéutico ya existente aprovecha las características de este radiofármaco y potencia el efecto terapéutico juntándose con Yodo 131 o 177-Lutecio. <sup>(9)</sup>

En theranostics se comenzó usando yodo 131 para el tratamiento de tiroiditis autoinmune, como tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves, o para el cáncer de tiroides. Por otra parte, se empleaba 131-yodo-meta-yodobencilguanidina (<sup>131</sup>I-MIBG) para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Pero recientemente se ha comenzado a

evaluar la eficacia de  $^{131}\text{I}$ -MIBG en pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón. Actualmente se han desarrollado un par de agentes nuevos que muestran la eficacia para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata.<sup>(10)</sup>

### Historia del $^{68}\text{Ga}$ FAPI

El radiofármaco [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-FAPI-04, conocido como  $^{68}\text{Ga}$  FAPI, el cual ha sido desarrollado muy recientemente, ha mostrado muy buenos resultados en el diagnóstico y tratamiento de diferentes tipos de tumores<sup>(22,27,28)</sup>.

El estudio para el uso de este radiofármaco se realiza mediante tomografía por emisión de positrones (PET) técnica utilizada para detectar la actividad metabólica de las células, sobre todo para el diagnóstico y seguimiento del cáncer. En este estudio siempre se inyecta al paciente con una sustancia marcada radiactivamente, llamada trazador.

Hasta ahora el trazador más empleado había sido la  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa (FDG), es un radiofármaco constituido por un análogo de la glucosa 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucosa unido al isótopo radiactivo flúor-18. Facilita el estudio del metabolismo celular de la glucosa, se adentra en las células por el mismo mecanismo de transporte que la glucosa habitual, pero, en contraste con ésta, una vez en el interior de la célula, no es metabolizada. Esto provoca que se acumule dentro de la célula. Pero con el descubrimiento de este nuevo radiofármaco, el uso de la FDG ha disminuido.<sup>(11)</sup>

El trazador FAPI muestra una considerable absorción por el tumor y un ágil aclaramiento corporal, dando así unas imágenes de mayor contraste que la FDG.

La FAP, es la proteína de activación de los fibroblastos, y se produce en cantidades bastante grandes en los fibroblastos asociados al cáncer (CAF), que fomentan el desarrollo, la migración y la progresión del tumor. Y el FAPI, se dirige a los CAF pudiendo dirigir con exactitud su actividad para facilitar la detección del cáncer.<sup>(12)</sup>

Se han realizado varios estudios con el objetivo de comparar la efectividad de ambos radiofármacos y cuantificar la captación de  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI en diferentes entidades tumorales, y también por la ineficacia de la FDG en muchas indicaciones clínicas. En ellos, a los pacientes se les realizaba primero una PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG y otra con  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI, en un periodo de 7 días. Los resultados mostraron indudablemente una mejor relación tumor/fondo en el caso del estudio con FAPI, además proporcionaba imágenes de alto

contraste con mejor calidad que las de FDG. Por otra parte, también fue útil para mostrar algunos tumores los cuales la FDG no pudo detectar. <sup>(13)</sup>

***“La extraordinariamente alta captación de <sup>68</sup>Ga-FAPI lo hace útil para muchos tipos de cáncer, especialmente en los casos en que la PET/TC con <sup>18</sup>F-FDG tradicional se enfrenta a limitaciones ”***, dijo Uwe Haberkorn, profesor de medicina nuclear en el Hospital Universitario de Heidelberg y en Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer en Heidelberg, Alemania. <sup>(14)</sup>

## Objetivos

El objetivo general:

Actualizar los conocimientos del técnico superior de diagnóstico por imagen y medicina nuclear sobre el radiofármaco Inhibidor de la Proteína Activadora del Fibroblasto (FAPI).

Los objetivos específicos abarcan:

- Evaluar conocimiento previo del técnico sobre el  $^{68}\text{Ga}$  FAPI
- Determinar qué información el técnico desea que tenga prioridad al conocer el  $^{68}\text{Ga}$  FAPI.
- Representar el método de síntesis y potenciales indicaciones del  $^{68}\text{Ga}$  FAPI para su rápida comprensión.
- Dar a los usos y potenciales indicaciones del  $^{68}\text{Ga}$  FAPI de forma simple.
- Evaluar la recepción y adquisición de los conocimientos con test simple.

## Método y Materiales

Para lograr el propósito de este proyecto, se recopiló una bibliografía acerca del  $^{68}\text{Ga}$  FAPI a través de una búsqueda digital en Internet, CRAI "Dulce Chacón" de la Universidad Europea de Madrid y los conocimientos adquiridos durante nuestro periodo académico. Una vez que se reunió la documentación y se leyó detenidamente, procedimos a organizar la información en un modelo didáctico para su fácil comprensión, basado en el de la clase de radiofarmacia.

Posteriormente se elaboró un cuestionario, en base del modelo, para aplicarlo a técnicos de diagnóstico por imagen en el departamento de los hospitales Rey Juan Carlos en Móstoles y Quirón-Pozuelo, en forma impresa y estilo entrevista para determinar qué información tendría mayor relevancia al presentar la información sobre el  $^{68}\text{Ga}$  FAPI. A partir de los resultados del cuestionario, se crea un método de informar al técnico, se elabora en forma física y digital. Posteriormente se presentará el método a los participantes del cuestionario para su evaluación y se realizaría un segundo cuestionario para determinar si cumple el objetivo principal del proyecto al actualizar los datos relevantes del  $^{68}\text{Ga}$  FAPI.

Se elabora el primer cuestionario, según la estructura elegida para la información según la revisión bibliográfica y el material didáctico de la asignatura de radiofarmacia, adaptándolo para el  $^{68}\text{Ga}$  FAPI. Para facilitar la comprensión de la información se organizará de la siguiente manera:

- Origen
- Síntesis
- Usos y características
- Protección Radiológica
- Efectos sobre técnicos y pacientes.

El cuestionario se elabora en powerpoint (<https://docs.google.com/presentation/u/0/>) con fuente Arial Black #14 que consta de las siguientes preguntas:

## Cuestionario sobre el F.A.P.I. (Inhibidor de Proteína Activadora de Fibroblastos)

(TFG)

- a) ¿Conoce alguna información del Inhibidor de Proteína Activadora del Fibroblasto con las siglas FAPI? Si \_\_\_ No\_\_\_ \*(Si)Donde y cual \_\_\_\_\_.
- b) ¿Qué información acerca de él(los) radiofármaco(s) es la que le dan más importancia durante su jornada de trabajo?
- c) Si recibiera una capacitación rápida sobre el FAPI ¿qué información les gustaría resaltar sobre el? -Origen -Síntesis -Usos y características -Protección Radiológica -Efectos sobre técnicos y pacientes.
- d) ¿qué forma les gustaría recibir información sobre el FAPI? -Panfleto(Físico)(4 hojas) -Trifolio(Físico) -Infografía(Físico) -Pdf (Digital)

Este cuestionario se aplicará de forma entrevista con un elemento físico impreso que se entregará al entrevistado para su rápida completación y fácil comprensión. El instrumento didáctico elegido por los resultados se elaborará en Canvas, una aplicación online para la elaboración de infografía con tipografía San-Serif de 23.2 pts con un fondo Polished Pine. Sus elementos y referencias están explicadas y extendidas en la página x de los resultados en este trabajo.

Los gráficos de la encuesta se elaboraron en Google Documentos con la aplicación de excel, usando una tabulación manual dado que la muestra era pequeña para llenar las tablas observadas en la sección de resultados de este trabajo.

La encuesta final de valoración del trabajo se llevó a cabo verbalmente con 4 preguntas bases:

¿El instrumento es claro y entendible para conocer sobre el FAPI ?

¿Cumple las expectativas que tenía en base al cuestionario anterior ?

¿Qué secciones deberían ser revisadas o replanteadas para mejorar el instrumento ?

¿Siente que este tema podría aplicarlo a su labor cotidiana?



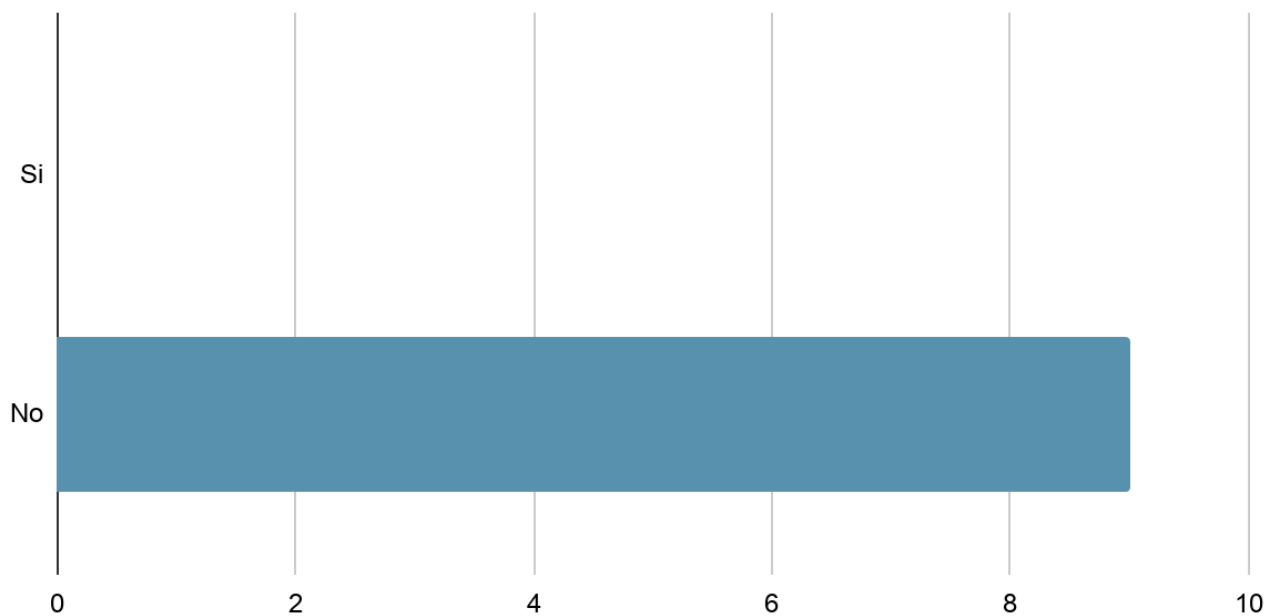
## Resultados

Los técnicos de las instituciones son : 6 en el Hospital RJC, 3 en el Hospital Quirón Pozuelo para un total de una muestra de 9 técnicos (n = 9) que manejan radiofármacos en el área de medicina nuclear.

Los resultados del primer cuestionario son:

En la pregunta A se contestó con:

Pregunta A ¿Conoce alguna información del Inhibidor de Proteína Activadora del Fibroblasto con las siglas FAPI?

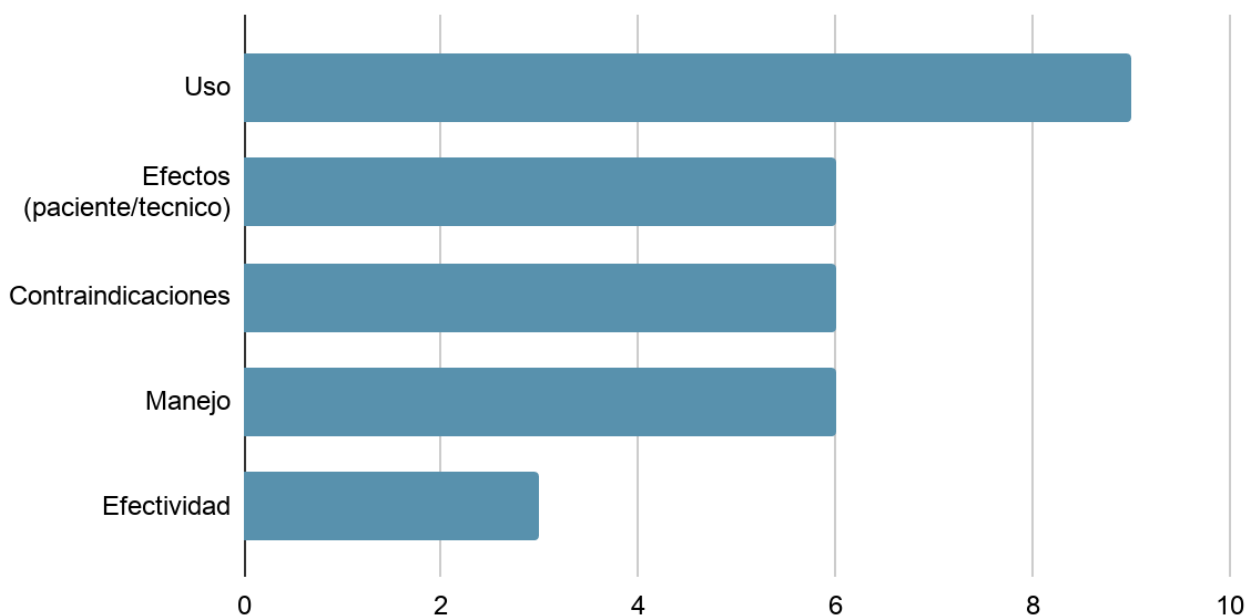


**Tabla 1**

Lo que es entendible debido a que es un fármaco que aún está en investigación.

En la pregunta B el resultado fue:

Pregunta B ¿Qué información acerca de él(los) radiofármaco(s) es la que le dan más importancia durante su jornada de

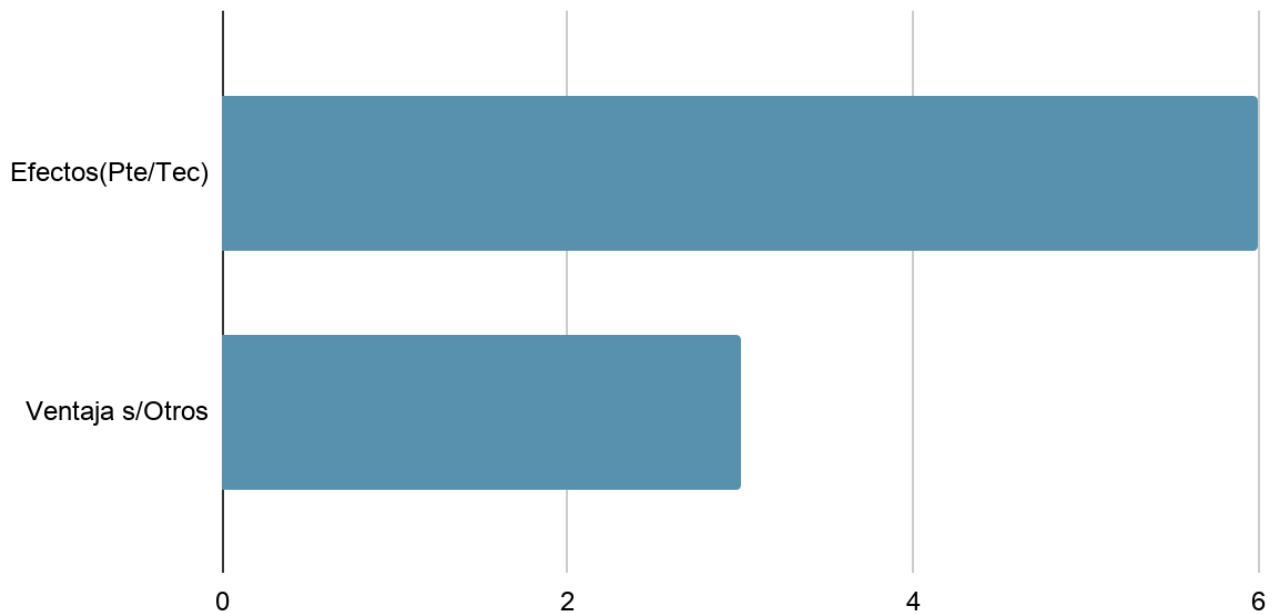


## Tabla 2

Todos los técnicos daban importancia a la forma de uso en ambos hospitales. En el Hospital RJC, el segundo punto de importancia fue un empate de efectos adversos en los pacientes y los técnicos, al igual que las contraindicaciones para el uso de este. El manejo aunque tiene igual número que los anteriores es debido a que son 3 respuestas de RJC y 3 de Quiron-Pozuelo.

En la pregunta C el resultado fue:

Pregunta C Si recibiera una capacitación rápida sobre el FAPI ¿qué información les gustaría resaltar sobre el?

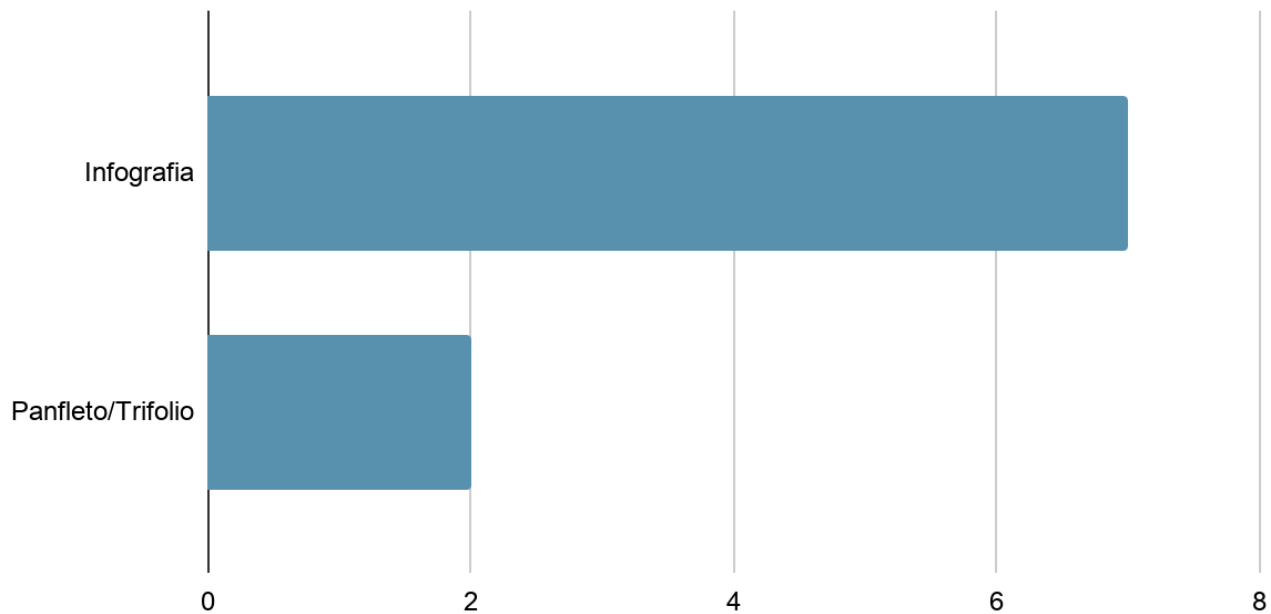


**Tabla 3**

Los técnicos del hospital RJC expresaron su interés en los efectos del FAPI sobre los pacientes y sobre ellos mientras que a los técnicos de Quirón-Pozuelo les interesan las ventajas sobre otros radiofármacos que presenta el FAPI.

En la pregunta D el resultado fue:

### Pregunta D ¿qué forma les gustaría recibir información sobre el FAPI?



#### Tabla 4

Las infografía fue la opción preferida por todo los técnicos de Quirón-Pozuelo y la mayoría del personal del Hospital RJC con solo 2 técnicos que preferirían un formato de panfleto/trifolio.

Con estos resultados nos indicaron el enfoque para crear la siguiente infografía en Canvas con litografía San-Serif de 23.2 pts . Esta contendrá la siguiente información:

## Definición

El Galio 68 Inhibidor de la Proteína Activadora del fibroblasto ( $^{68}\text{Ga}$ -FAPI) son una nuevo tipo de radiofármacos con base de quinolina, originalmente concebidos como tratamiento contra el cáncer puede tener uso, en estudios pre clínicos altamente optimistas, en el marcaje celular con aplicaciones terapéuticas/diagnostica <sup>(23,11,24,25)</sup>. Los FAP se han considerado una efectiva diana para marcadores tumorales desde 1994 por ser una proteasa con actividad endopeptidasa, que se corta en un enlace posprolina específico<sup>(11,25)</sup>

## Síntesis

El radiomarcaje con  $^{68}\text{Ga}$  (200 MBq), en forma de  $^{68}\text{GaCl}_3$ , se realiza por acetato de amonio (AcAm) o acetato de sodio (NaOAc) a diferentes temperatura y usando HPLC para recuperar el  $^{68}\text{Ga}$  libre, formando [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA.SA.FAPi <sup>(28)</sup>.

## Usos y características

Inyección de  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI de 122–336 MBq<sup>(11,24,25)</sup>, infusión de 500 ml SSN (Solución Salina normal) con 2 mg de Furosemida<sup>(11)</sup> 30 minutos tras la inyección del radiofármaco y examinación PET tras una 1 hora<sup>(11)</sup> con una ventana para tejido<sup>(25)</sup> con cortes de 5 mm con incrementos reconstructivos de 3-4mm y matriz de 200x200 en 3D<sup>(11,25)</sup>.

Las reconstrucciones se realizó con un algoritmo de maximización de la expectativa de subconjuntos ordenados (OSEM) utilizando 2 iteraciones y 21 subconjuntos y filtrado Gauss a una resolución transaxial de 5 mm de FWHM {ancho completo a la mitad del máximo}<sup>(23,11,24,25)</sup>.

Altamente efectivo en casos de sarcoma, cáncer de esófago, de mama, colangiocarcinoma y cáncer de pulmón<sup>(11)</sup>. Mejora la detección de cáncer hepatocelular, colorrectal, cabeza-cuello, ovario, páncreas y próstata<sup>(11)</sup>.Efectivo para la planeación de radioterapia<sup>(11)</sup>. Es detectable durante los primeros 10 minutos a 1 hora tras inyección sin necesidad de ayuno ni reposo previo<sup>(11)</sup>. Debido a que los trazadores  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI contienen el quelante DOTA universal, también un enfoque teranóstico parece factible.<sup>(11)</sup> Eliminación tras 3 horas<sup>(11)</sup>.

Mejor imagen de captación que en  $^{18}\text{F}$ -FDG ya que no tiene acumulo en organos de alto consumo de glucosa como el cerebro, hígado y mucosa oral.<sup>(24\*)</sup>

Efectos sobre técnicos y pacientes

La dosis de radiación de una PET / TC con  $^{68}\text{Ga}$ FAPi sería de 3-4 mSv con una exposición radiológica de 1.4 - 1.8 mSv/100 MBq. Dosis en límites normales<sup>(11,24)</sup> Requiere eliminación rena<sup>(11)</sup>.

## RADIOFÁRMACO FAPI

### [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-FAPi-04

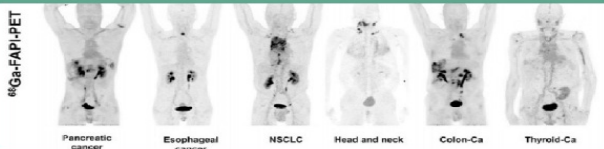
**DEFINICIÓN**  
 El Galio 68 Inhibidor de la Proteína Activadora del fibroblasto ( $^{68}\text{Ga}$ -FAPi) es un nuevo tipo de radiofármaco. Los fibroblastos están presentes en todo el cuerpo y la proteína FAP está altamente expresada en el estroma de varios tipos de tumores. El FAPi viaja hacia lugares donde está activada la FAP llevando el radiomarcaje a ese tumor.

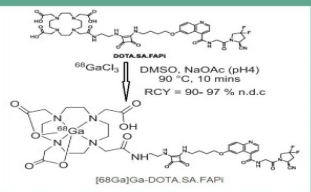
**USOS Y CARACTERÍSTICAS**  
 Muy efectivo en casos de sarcoma, cáncer de esófago, de mama, colangiocarcinoma y cáncer de pulmón. Mejora la detección de cáncer hepatocelular, colorrectal, cabeza-cuello, ovario, páncreas y próstata. Efectivo para la planeación de radioterapia. Es detectable durante los primeros 10 minutos a 1 hora tras inyección sin necesidad de ayuno ni reposo previo. Eliminación tras 3 horas, eliminación renal.

**CONTRAINDICACIONES**  
 Pacientes con:  
 -casos de fibrosis desconocida.  
 -función renal disminuida.  
 -sospecha de cáncer tiroideo.

**EFECTOS SOBRE TÉCNICOS Y PACIENTES**  
 La dosis de radiación de una PET / TC con  $^{68}\text{Ga}$ FAPi sería de 3-4 mSv con una exposición radiológica de 1.4 - 1.8 mSv/100 MBq. Dosis en límites normales.

**SÍNTESIS**  
 El radiomarcaje con  $^{68}\text{Ga}$  (200 MBq), en forma de  $^{68}\text{GaCl}_3$ , se realiza por acetato de amonio (AcAm) o acetato de sodio (NaOAc) a diferentes temperatura y usando HPLC para recuperar el  $^{68}\text{Ga}$  libre, formando [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA.SA.FAPi





Contraindicaciones

Pacientes con casos de fibrosis desconocida o procesos fibrogénicos {heridas en cicatrización, tejido cicatrizal extenso}, función renal disminuida<sup>(11)</sup>, pacientes con sospecha cáncer tiroideo<sup>(24)</sup>

**Figura 1 Infografía final**

## Discusión

Tras la aplicación de nuestros instrumentos, podemos afirmar que hemos logrado los objetivos de este estudio. Nuestra interacción con el personal técnico del área de Medicina Nuclear en nuestros centros de prácticas nos ayudó para obtener una idea para crear un instrumento para presentar e informar a cualquier técnico de Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear. La ayuda que nos brindaron se llevó a cabo con un excelente espíritu cooperativo, que fue indispensable para la subsiguiente evaluación de la claridad y recepción de dicho instrumento tras su completación. Los resultados son interesantes.

Como habíamos especulado al proponer nuestro primer objetivo puntual, el conocimiento del  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI por el personal técnico, e incluso el personal médico, era inexistente. Aunque era esperado dado que este radiofármaco aún está a nivel de pruebas experimentales y sus protocolos de PET/TAC aún están en elaboración, tras nuestra investigación para obtener el conocimiento y la cantidad extensa de bibliografía que recolectamos para este trabajo, parece increíble que tras 10 años de publicaciones, aún no haya llegado algún tipo de información casual o pasajera al personal de medicina nuclear.

Centrándonos en nuestro segundo objetivo, identificamos que el mayor interés del técnico para un uso cotidiano a futuro es cuál será el examen u órgano diana para que será utilizado el radiofármaco. En este objetivo, nuestra investigación bibliográfica encontró los resultados de mayor evidencia verificable para presentarla como una pequeña lista en la infografía y a mayor detalle en la descripción de la misma en el apartado de resultado. Este punto podrá ser revisado y modificado a futuro según el uso teragnóstico a nivel de salud general, ya que la mayoría de los estudios se realizan en pacientes con enfermedades neoplásicas preexistentes o patologías confirmadas / diagnosticadas. Otro punto de interés fue el efecto radiológico paciente / técnico, las posibles contraindicación del  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI para los pacientes y el manejo/aplicación del radiofármaco al paciente comparten el segundo puesto de interés al obtener igual cantidad de peticiones de información sobre este tema. Sobre el efecto radiológico, los artículos médicos sólo proveen los datos de la actividad del  $^{68}\text{Ga}$  y las dosis efectiva y absorbida en los estudios estableciendo que "valores se encuentran en las dosis normales y aceptables", lo que es de esperar en cualquier estudio con personas. Un estudio de las

dosis de prueba con otros medicamentos que están actualmente en uso podría ser meritorio a futuro. Las contraindicaciones que se encontraron para el  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI se dividieron en dos factores: la capacidad de excretar el radiomarcador y la existencia de factores que alterarán la proliferación del fibroblasto. El primero es dictado por la capacidad de filtración glomerular del riñón que es una indicación estándar en cualquier radiofármaco y contraste utilizado por los radiotécnicos, por lo que se considera como una contraindicación preestablecida. Las alteraciones de fibroblasto fueron observadas en los estudios, en su mayoría, como cicatrización de lesiones o heridas<sub>(22,23,25,27)</sub>. Debido a que muchos de los estudios se enfocan en la detección de enfermedades neoplásicas, sólo podemos suponer que se excluyeron pacientes con enfermedades degenerativas que alteran la producción de fibroblastos (Ej. Enfermedades Reumatoides, fibrosis atípica, etc.) o incluso pacientes en crecimiento. De hecho en nuestra bibliografía, solo un artículo<sub>(25)</sub> utiliza la aparición de este tipo de enfermedades para su beneficio pero siempre con pacientes preseleccionados para cumplir los criterios de investigación. Sólo futuras investigaciones si existe una variante FAPI que sea selectiva de neoplasias o un protocolo previo para abordar este punto.

Sobre el manejo del  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI, optamos por presentar los protocolos de síntesis y aplicación vistos en los artículos investigados<sub>(11,22-25,28)</sub>, que algunos técnicos del hospital al observar la descripción de la infografía, les parecieron en línea con sus protocolos actuales en sus respectivos servicios.

El último punto a informar era la efectividad, optamos solo enumerar las neoplasias que tuvieron mayor afinidad en los estudios al uso de  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI<sub>(22-25)</sub>, ya que aunque varios estudios muestran un porcentaje alto de respuesta frente a otros radiofármacos, todos en su discusión y conclusión advierten que tales datos aún están en investigación y no deben tomarse como resultados finales. A pesar que el  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI lleva más de una década de investigación, los test en pacientes voluntarios es de apenas 4-5 años<sub>(22-26)</sub>, por lo que es aun un medicamento muy prometedor pero experimental.

Con la pregunta C, que realizamos a los técnicos para completar nuestra infografía, les preguntamos cuál es la información que consideran más primordial conocer del FAPI. Presentando como opciones el origen, la síntesis, usos y características, protección radiológica o los efectos que provoca sobre técnicos y pacientes. Los resultados de la cuestión salen plasmados en la tercera gráfica. Se refleja que gran parte de los técnicos preferían los efectos que el radiofármaco genera en los pacientes tanto como sobre ellos



mismos. Esa respuesta abarca tanto los efectos negativos, como la mala respuesta del cuerpo del paciente a este radiofármaco, a su vez que sobre los técnicos, el nivel de radiación que genera por ejemplo. Y también los efectos positivos, los beneficios que nos ofrece el FAPI sobre determinadas patologías mientras que otros radiofármacos no nos brinda los mismos resultados. La manera en la que este radiomarcador va directo al foco del tumor al contrario que otros distintos, que tienen que abarcar más para poder diagnosticar. Eligieron esta opción por encima de las ventajas que tiene sobre otros radiofármacos ya en uso, pero si lo analizamos bien, con los efectos que provoca ya nos está mostrando una pequeña porción de sus ventajas. Concretando mejor los resultados de la gráfica, los técnicos de Medicina Nuclear del hospital Rey Juan Carlos anteponen los efectos a las demás opciones, y al ser un mayor número de técnicos, sale la respuesta mayoritaria. Mientras que en el hospital Quirón de Pozuelo les parecía mucho más relevante las ventajas que ofrece, querían saber más sobre los beneficios que presta este radiomarcador por encima de los que ya están en uso en este momento en Medicina Nuclear, como por ejemplo la FDG, qué beneficios tiene el FAPI que lo hacen más efectivo que la FDG.

Con esta cuestión también llegamos a la conclusión de que habría un nuevo radiofármaco más efectivo sin tener las contraindicaciones de otros radiomarcadores al proporcionarlos a los pacientes, como por ejemplo el ayuno.

Y por último, con la gráfica final queríamos conocer con qué método les parecía más interesante saber acerca del FAPI. Después de debatir, los técnicos de ambos hospitales llegaron a la conclusión de que una infografía era la mejor apuesta para conocer más sobre este radiofármaco. Una infografía es una interpretación visual de los propios textos. Nos ayuda a explicar conceptos y presentar datos de una forma gráfica que resulta mucho más atractiva <sup>(29)</sup>. Por ello los técnicos se decantaron por esta opción, ya que es la más visual y es más concreta y sencilla a la hora de comprender los conceptos que se están queriendo presentar a los lectores. Únicamente 2 técnicos preferían la opción de panfleto. Este formato sería más extenso que en el caso de la infografía y se suele usar para propaganda política.

Después de crear nuestra propia infografía que hicimos basándonos en los objetivos marcados, queriendo aclarar las dudas se la mostramos a los mismos técnicos, para comprobar si después de leerla responderían diferente a las preguntas que les hicimos en principio. Y como habíamos supuesto, después de su lectura les quedaba claro qué es

exactamente el radiofármaco FAPI, cuáles son sus contraindicaciones, efectos y principales usos. Y a su vez la síntesis del radiomarcador. Con la infografía aclaramos suficientemente sus dudas al respecto. Pero recibimos diferentes perspectivas de los hospitales. Por una parte en el hospital RJC les pareció un tema muy interesante y querían saber todavía más sobre este radiofármaco en investigación. Y por el otro lado, los técnicos del Quirón-Pozuelo consideraron más interesante otros temas del ámbito radiológico.

Una de las dudas que surgió tras su lectura, fue el querer saber cómo consigue el FAPI unirse a las células cancerígenas de los tumores. Lo consigue debido a que contiene la proteína de activación de fibroblastos, y cuando llega al tumor se activa al ser los fibroblastos un compuesto de los tumores.

También recibimos opiniones sobre la estética de la infografía que principalmente fueron positivas, gustó bastante el color elegido para el fondo y también la fuente del texto. Aparece la información mínima necesaria y aportamos una imagen de la síntesis del FAPI para que sea más visual.

## Conclusión

El FAPI ha mostrado una superior eficacia en los diagnósticos en comparación al FDG, en diagnósticos primarios y lesiones metastásicas en pacientes con varios tipos de cáncer, especialmente en identificar metástasis, carcinomatosis peritoneal y tumores cerebrales, cáncer de páncreas, cáncer de mama, colon, cuello y pulmón.

Es un radiofármaco que tiene potencial para ser de los más empleados y útiles en el futuro, e incluso puede llegar a superar el FDG o reemplazarlo con el tiempo. Principalmente mostramos todos los usos y lo necesario para saber en qué consiste este radiomarcador.

Es necesaria la educación continua del FAPI en el ámbito radiológico para que los profesionales sean conscientes de la importancia que puede llegar a tener y todos los beneficios que generaría en cuanto a los estudios realizados con el. Vale la pena entrenar a los técnicos sobre este radiofármaco. Tratándose de un radiofármaco relativamente nuevo de los cuáles estamos acostumbrados a ver sólo las partes positivas, permite que nos hagamos a la idea de las principales limitaciones, y también de las ventajas en casos determinados. Debido a que los trazadores  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI contienen el quelante DOTA universal, también parece factible un enfoque teranóstico, aunque aún hay poca evidencia terapéutica es un radiofármaco prometedor debido a su facilidad de combinación con radionucleidos terapéuticos.

Podríamos concluir, con el éxito en los objetivos marcados al inicio de este proyecto, dar conocimiento sobre el FAPI, desde beneficios hasta ventajas, con respecto al FDG, hacerlo llegar al resto de profesionales y que nos compartan su visión desde su experiencia, confirmando así la importancia, como mencionamos más arriba, en la formación continua nuestros profesionales.

## Bibliografía

1. Verdera E. Silvia, Gómez de Castiglia Silvia. (2007) **Radiofármacos terapéuticos. Comité de Radiofarmacia, Asociación latinoamericana de sociedades de biología y medicina nuclear.** Pg- 8,18.
2. **La Historia de la radiofarmacia.** Departamento de Farmacia , programa de radiofarmacia. Universidad de Purdue. <https://nuclear.pharmacy.purdue.edu/timeline>
3. John E. Christian. **The Applications of Radioactive Tracer Techniques to Pharmacy and Pharmaceutical Research.** J. Am. Pharm. Assoc., Scientific Edition: 37, 250-253 (1948).
4. John E. Christian. **Radioactive Isotopes in Hospital Pharmacy.** Bull. Am. Soc. Hosp. Pharm., 7, 178-183 (1950).
5. William H. Briner. **Nuclear Medicine Has Come of Age,** Am. J. Hosp. Pharm., 17, 333-338 (1960).
6. William H. Briner. **Radiopharmaceuticals Are Drugs,** The Modern Hospital, August, 110-114 (1960).
7. Segunda Directiva 75/319/CEE del Consejo, de 20 de mayo de 1975, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas *Spanish special edition: Chapter 13 Volume 004 P. 92 - 101*
8. Gopal B. Saha. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy** Seventh Edition Springer International Publishing AG 1979, 1984, 1992, 1998, 2004, 2010, 2018 ISBN 978-3-319-57579-7 ISBN 978-3-319-57580-3 (eBook)
9. **What is theranostics?** University of Iowa Hospitals & Clinics. University of Iowa Health Care. <https://uihc.org/health-topics/what-theranostics>
10. **Los nuevos agentes theranostic muestran la eficacia para la diagnosis de la precisión, tratamiento del cáncer de próstata.** News Medical Life Sciences. <https://www.news-medical.net/news/20200713/21137/Spanish.aspx>

11. Clemens Kratochwil, Paul Flechsig, Thomas Lindner, Labidi Abderrahim, Annette Altmann, Walter Mier, Sebastian Adeberg, Hendrik Rathke, Manuel Rohrich, Hauke Winter, Peter K. Plinkert, Frederik Marme, Matthias Lang, Hans-Ulrich Kauczor, Dirk Jager, Jurgen Debus, Uwe Haberkorn, and Frederik L. Giesel. **68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer**. J Nucl Med 2019; 60:801–805 DOI: 10.2967/jnumed.119.227967

12. **Identifican dos nuevos marcadores de medicina nuclear que facilitan el diagnóstico y el tratamiento del cáncer**. FEAD (Fundación Española del Aparato Digestivo).

<https://www.saludigestivo.es/identifican-dos-nuevos-marcadores-de-medicina-nuclear-que-facilitan-el-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer/>

13. **Comparación entre [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 y [18F] FDG PET/CT para el diagnóstico de lesiones primarias y metastásicas de distintos tipos de cáncer**.

ACTEDI (Asociación Catalana de Técnicos en Imagen para el Diagnóstico).

<https://www.actedi.cat/es/actualidad/radiographer-journal-club/comparacion-entre-68ga-ga-dota-fapi-04-y-18f-fdg-petct-para-el-diagnostico-de-lesiones-primarias-y-metastasicas-de-distintos-tipos-de-cancer-id-75.html>

14. **Nuevo radiofármaco puede identificar casi 30 tipos de cáncer**. Fundación Carlos Slim. <https://salud.carlosslim.org/nuevo-radiofarmaco-puede-identificar-casi-30-tipos-de-cancer/>

15. Sociedad Española de Medicina Nuclear. <https://www.semnim.es>

16. Investigación y Ciencia. Mente y Cerebro. Año 2004

17. Consejo de Seguridad Nuclear. Radiación y Protección Radiológica. Guía didáctica para centros de Enseñanza [internet]. Madrid; 1 ed. Consejo de Seguridad Nuclear; 2010 [revisado: 2016; citado 2021 Ene 31] Disponible en: <https://www.csn.es/proteccion-radiologica>

18. Teresa Bas Andreu. **Trabajo de fin de Grado. Estudio en la producción con Ciclotrón de Radionucleidos para Tomografía por Emisión de Positrones [internet]**. Universidad Politécnica de Valencia; 2020.

19. Cilleruelo Ramos DA. Tesis Doctoral. **Estratificación del riesgo de morbilidad y mortalidad en largos supervivientes después de cirugía de resección pulmonar por carcinoma broncogénico: del análisis de los datos a un diseño de seguimiento útil [Internet]**. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina; 2015.
20. López-Durán, Fred Alonso, Zamora-Romo, Efraín, Alonso-Morales, José Luis, Mendoza-Vásques, Guillermo, **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES: LOS NUEVOS PARADIGMAS**. *Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* [Internet]. 2007;10(1):26-35. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43211941004>
21. Chain Y, Illanes L. **Radiofármacos en Medicina Nuclear**. 1.<sup>a</sup> ed. La Plata: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata; 2015. Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento\\_completo.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento_completo.pdf?sequence=1)
22. Euy Sung Moon, Filipe Elvas, Gwendolyn Vliegen, Stef De Lombaerde, Christel Vangestel, Sven De Bruycker, An Bracke, Elisabeth Eppard, Lukas Greifenstein, Benedikt Klasen, Vasko Kramer, Steven Staelens, Ingrid De Meester, Pieter Van der Veken and Frank Rch. **Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA<sup>5m</sup> chelators**. *EJNMMI radiopharm. chem.* **5**, 19 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41181-020-00102-z>
23. Frederik L. Giesel, Clemens Kratochwil, Thomas Lindner, Manfred M. Marschalek, Anastasia Loktev, Wencke Lehnert, Jurgen Debus, Dirk Jager, Paul Flechsig, Annette Altmann, Walter Mier, and Uwe Haberkorn **<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers**. *J Nucl Med* 2019; 60:386–392 DOI: 10.2967/jnumed.118.215913
24. **<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers**. *J Nucl Med* 2019; 60:386–392 DOI: 10.2967/jnumed.118.215913
25. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F and Lehmann LH (2021) **Early Detection of Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis Using**

**68Ga-FAPI PET/CT.** Front. Cardiovasc. Med. 8:614997. doi: 10.3389/fcvm.2021.614997

26. Anastasia Loktev, Thomas Lindner, Walter Mier, Jurgen Debus, Annette Altmann, Dirk Jager, Frederik Giesel, Clemens Kratochwil, Philippe Barthe, Christian Roumestand, and Uwe Haberkorn **A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts** J Nucl Med 2018; 59:1423-429 DOI: 10.2967/jnumed.118.210435

27. Elizabeth J. Hamson, Fiona M. Keane, Stefan Tholen, Oliver Schilling and Mark D. Gorrell **Understanding fibroblast activation protein (FAP): Substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy** Proteomics Clin. Appl. 2014, 8, 454-463 DOI 10.1002/prca.201300095

28. Helen L. Evans, Laurence Carroll, Eric O. Aboagye, and Alan C. Spivey **Bioorthogonal chemistry for 68Ga radiolabelling of DOTA-containing compounds** J. Label Compd. Radiopharm 2014 DOI: 10.1002/jlcr.3153

29. The Marketing Band. <https://themarketingband.es/>