



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO ABC

EL ^{18}F -FDG-PET/CT PARA VALORAR RESPUESTA AL TRATAMIENTO
CON BEVACIZUMAB EN CANCER DE MAMA, COLON Y PULMON.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

Medicina Nuclear

PRESENTA:

DRA. DEYANIRA ELIZABETH GALVAN ELIZONDO

ASESORES:

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH

DIRECTORA DEL CENTRO DE CANCER A.B.C.

DR. JOSE RAFAEL GARCIA ORTIZ

**JEFE DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR DEL
CENTRO MEDICO A.B.C.**



MÉXICO, D. F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO ABC

DR. JOSE RAFAEL GARCIA ORTIZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN
MOLECULAR, PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA NUCLEAR Y ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO ABC

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
DIRECTOR DEL CENTRO DE CANCER ABC Y ASESOR DE
TESIS
CENTRO MEDICO ABC

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco primeramente a Dios por darme la oportunidad de existir y por todas y cada una de las bendiciones que diariamente puso en mi camino para volverlo más agradable.

Después agradezco a mis padres y a mi familia por nunca dejarme desistir de mis objetivos a pesar de mis múltiples intentos por dejar mis proyectos iniciados y sin un buen final; específicamente a mis padres y mi hermana les agradezco no solo por su apoyo incondicional si no por su infinita paciencia.

Le doy las gracias al Dr. García porque a pesar de tener un curriculum muy escaso y poco espectacular me dio la oportunidad de ser parte de su equipo de residentes y de trabajo, porque me brindo su confianza y sobre todo por todos los conocimientos que compartió conmigo y mis compañeros.

Por último y no menos importante les doy gracias a todas esas personas que durante estos 3 años intervinieron poco o mucho en mi vida personal, laboral y educativa; no las menciono una por una pues no es justo olvidar escribir algún nombre o apodo pues todos me afectaron de alguna forma.

INDICE:

1. Marco teórico	9
a. Carcinogénesis	9
i. Angiogénesis	10
1. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	11
a. Reconocimiento por inmunohistoquímica	12
b. Inmunoterapia biológica.....	12
i. Bevacizumab (Avastin, Genetech)	13
1. Mecanismo de acción	13
2. Indicaciones aprobadas	15
3. Efectos adversos	15
c. Valoración de respuesta a tratamiento	15
i. Formas de valoración	16
1. Tomografía computada (CT)	17
2. Tomografía por emisión de positrones con ¹⁸ F-Fluorodeoxiglucosa (¹⁸ F-FDG-PET)	17
3. Valoración mediante ¹⁸ F-FDG-PET/CT	18
2. Antecedentes	19
a. Eficacia clínica del tratamiento con Bevacizumab	19
i. Cáncer de pulmón	19
ii. Cáncer de colon y recto	20
iii. Cáncer de mama	21
b. Valoración de respuesta al tratamiento mediante ¹⁸ F-FDG-PET	22
i. Cáncer de pulmón	22
ii. Cáncer de colon y recto	23
iii. Cáncer de mama	23
c. Valoración de respuesta al tratamiento mediante ¹⁸ F-FDG-PET/CT	23

3. Planteamiento del problema	25
4. Justificación	26
5. Hipótesis	28
6. Objetivos	29
7. Metodología	30
a. Tipo de estudio	30
b. Universo	30
c. Criterios de selección	30
i. Criterios de inclusión	30
ii. Criterios de exclusión	30
d. Variables	30
e. Procedimiento	32
i. Selección de sitios de interés basal	32
ii. Determinación de la dimensión tumoral basal	33
iii. Determinación del metabolismo tumoral de la glucosa basal	33
iv. Selección de sitios de interés de seguimiento	33
v. Determinación de la dimensión tumoral de seguimiento	34
vi. Determinación del metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento	34
f. Captura de datos	34
i. Instrumento e investigación	34
g. Análisis estadístico	35
8. Implicaciones éticas	36
9. Resultados	37
a. Población general	37
b. Población con cáncer de colon y recto	39
c. Población con cáncer de pulmón.....	41
d. Población con cáncer de mama.....	43

e. Análisis inferencial	45
10. Discusión	46
11. Conclusiones	50
12. Bibliografía	51
13. Anexos	55

MARCO TEÓRICO

De las 514,420 defunciones reportadas en el 2007 en nuestro país, los tumores malignos fueron responsables de 65,112 muertes. Esto los convierte en la tercera causa de mortalidad en México, solo siendo superados por las enfermedades del corazón y la diabetes mellitus; y los hace responsables de casi el doble de las muertes ocurridas por accidentes de tráfico (1). Así mismo los cánceres fueron causantes de 145,144 egresos hospitalarios en el año 2006 (2).

Como muestran las estadísticas del I.N.E.G.I. estas patologías se están presentando más comúnmente con respecto a los años previos, así mismo la mortalidad por estas patologías continúa siendo importante. Es precisamente por esto que día a día se investigan nuevas posibilidades de tratamiento y de valoración temprana de respuesta a los mismos.

En el caso de los avances de tratamiento encontramos las terapias dirigidas a inhibir o bloquear los caminos celulares de crecimiento tumoral y de diseminación a distancia; uno de los elementos claves para que se lleven a cabo estos mecanismos de invasión neoplásica es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), mismo que se busca bloquear mediante agentes biológicos (3).

Otro gran avance que se ha tenido en los últimos años y que ha ayudado al manejo óptimo de los pacientes con cáncer son las mejoras en las técnicas de imagen que se utilizan. Una de las técnicas que más se está utilizando es la tomografía por emisión de positrones con 2-[fluor-18]fluor-2-deoxy-D-glucosa (^{18}F -FDG-PET) combinada con tomografía computada (CT) para la estadificación, valoración de respuesta al tratamiento, predicción de la respuesta al tratamiento y vigilancia durante el periodo libre de enfermedad (4).

CARCINOGENESIS

La formación y el crecimiento tumoral es un proceso complejo en el cual se entrelazan e interactúan entre ellos múltiples cambios y transformaciones celulares y moleculares que conducen a un crecimiento celular acelerado y descontrolado.

El primer paso para la transformación de una célula sana en una célula cancerígena es que se lesione su DNA de una manera no letal, esta lesión puede ser secundaria a la presencia de alteraciones genéticas o a la exposición a carcinógenos ambientales. Posteriormente el DNA dañado activará oncogenes, inactivará genes supresores, modificará los genes reguladores de la apoptosis y al mismo tiempo inactivará los genes reparadores del DNA; todo esto tendrá como resultado la expansión clonal de una célula progenitora dañada (5).

Una vez iniciado este proceso la célula iniciará su reproducción creando nuevas células con DNA defectuoso; este crecimiento progresivo –que en parte es estimulado por su propia secreción de factores de crecimiento– llevará a la progresión de las clonas creando células con distintas capacidades de invasión, de crecimiento y de resistencia a antineoplásicos (5).

El desarrollo tumoral presenta dos fases, la prevascular y la angiogénica. En la primera el tumor rara vez sobrepasa los 2mm^3 , las lesiones suelen ser no detectables clínicamente y suelen

predominar las micrometastasis pues la proliferación y la necrosis son procesos en equilibrio. Cuando los tumores superan este volumen tumoral suelen entrar en la fase angiogénica cuando se vuelve necesario contar con vascularidad propia por lo que se inicia el proceso de angiogénesis para evitar la necrosis por falta de nutrientes y oxigenación, estos mismos vasos neo-formados servirán posteriormente como una vía de diseminación para las células cancerígenas (3; 5; 6; 7; 8).

ANGIOGÉNESIS

El término angiogénesis significa literalmente formación de vasos sanguíneos –ya sea que tenga por origen células endoteliales diferenciadas o de capilares ya existentes–, en este caso nos centraremos en el proceso de formación de nuevos vasos que parten de capilares ya existentes y es un mecanismo que puede ocurrir durante toda la vida, tanto en procesos fisiológicos como patológicos (3; 7; 9; 10; 11; 12; 8).

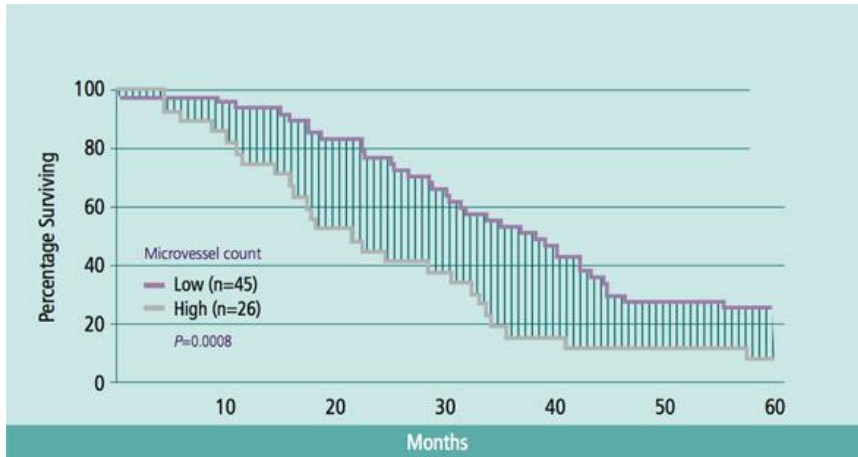
Este proceso se encuentra estrictamente regulado –aún en los procesos patológicos– mediante la sobreexpresión intracelular de uno o más reguladores positivos de la angiogénesis y/o por movilización de proteínas angiogénicas de la matriz extracelular (7).

La mayoría del tiempo el proceso se inicia cuando al encontrarse en un medio hipóxico los tejidos explotan su fenotipo angiogénico potencial secretando alguna de las moléculas inductoras [factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGFb) y ácido (FGFa), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento endotelial (EGF), factor de crecimiento de célula endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento parecido a la insulina, factor de crecimiento tumoral alfa ($TGF\alpha$) y beta ($TGF\beta$), factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), factor de transformación α , factor estimulador de las colonias de granulocitos, factor de crecimiento placentario, interleucina 8, factor de crecimiento de los hepatocitos, proliferina y angiogenina] e inhibiendo moléculas inhibitorias de la angiogénesis [endostatina, angioestatina, somatostatina, tromboespondina 1 (TSP-1), Interferones, Interleucinas, factor 4 plaquetario, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, prolactina, proliferinas placentarias], todo esto mediado por señales genéticas (en el caso de la célula tumoral por mutaciones oncogénicas o amplificaciones de ras o raf) favorecerá la proliferación celular y la quimiotaxis (3; 7; 9; 10; 11; 12; 8; 8).

Al iniciarse este proceso el primer cambio que sucede es la degradación de la membrana basal de los vasos sanguíneos al mismo tiempo que las metaloproteasas degradan la matriz extracelular; esto facilita la migración de las células endoteliales que posteriormente proliferan y crean una remodelación de la estructura vascular original creando una nueva ramificación que brinda riego sanguíneo al tejido que inicio el proceso. En el caso de los tumores este proceso se realiza de manera acelerada no permitiendo una adecuada maduración de la estructura por lo cual la membrana basal endotelial neo-formada se encuentra fragmentada y el endotelio es incompleto dejando frestraciones que permiten el fácil ingreso de células tumorales al torrente sanguíneo para su diseminación (3; 9; 8).

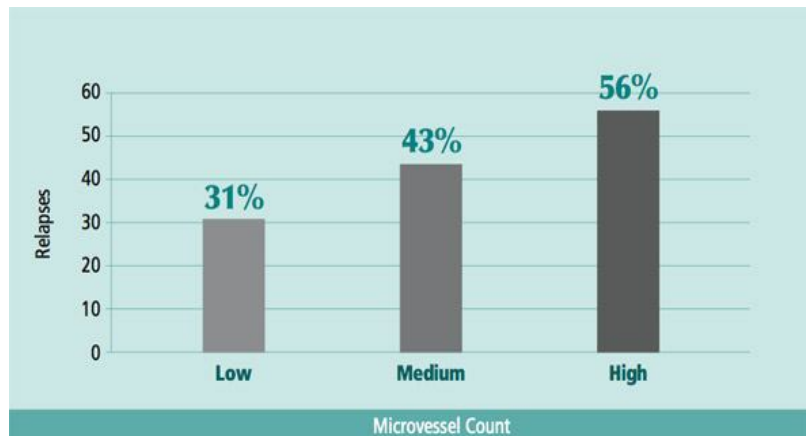
La angiogénesis tumoral también está correlacionada con la progresión y recurrencia de la enfermedad neoplásica así como con la presencia de metástasis y reducción en la supervivencia global. Se ha demostrado que la cantidad de vasos sanguíneos presentes en algunos tipos de cánceres es un

factor pronóstico independiente, ejemplos de esto son la reducción de sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de colon y recto (Gráfica 1) y el incremento del riesgo de recidiva tumoral en los pacientes con cáncer de pulmón (Gráfica 2) asociados a mayor número de vasos tumorales (7; 11).



Gráfica 1. Sobrevida de pacientes con cáncer de colon en relación a los vasos sanguíneos microscópicos presentes. Estudio retrospectivo de 146 pacientes en estadios I-III con cáncer colorectal con resección tumoral curativa, donde se cuantificó la microvasculatura mediante microscopia considerando una sola célula endotelial como un vaso, el punto de corte entre alto y bajo fueron 75 vasos/campo (11).

Gráfica 2. Porcentaje de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de pulmón en relación a la microvascularidad que presentaron. Estudio retrospectivo de 76 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I-III con cirugía potencialmente curativa, la cuantificación microvascular fue mediante microscopia considerando cualquier célula endotelial como microvaso, el punto de corte para bajo, medio y alto fueron 0-30, 31-60 y >60 microvasos/campo respectivamente (11).



Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)

Es una glicoproteína homodimérica de unión a heparina que se reconoce como el principal factor estimulador de la angiogénesis, aunque suele actuar de manera coordinada con otros factores angiogénicos; aunque también tiene un importante rol en la vasculogénesis embrionaria, el crecimiento longitudinal óseo, el desarrollo normal del ciclo ovárico y la función endometrial, la inducción de la óxido nítrico sintetasa y de proteínas antiapoptóticas, la estimulación de la migración de células inflamatorias y hematopoyéticas, y en la degradación de la matriz extracelular (7; 8; 9).

El factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) es el principal modulador de la expresión de VEGF, aunque también puede ser regulada por citoquinas, COX-2, PDGF, TNF- α , TGF- α , TGF- β , interleucinas 1 y 6, hormonas femeninas y mutaciones de p53 o K-RAS, H-RAS y HER2/neu entre otros (9; 8).

La familia de VEGF se encuentra formada por el factor de crecimiento placentario (PLGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y VEGF-F. El de nuestro mayor interés es el VEGF-A, al que nos

referiremos como VEGF de aquí en adelante, este tiene 6 isoformas que varían de tamaño desde 121 hasta 206 aminoácidos y que presentan distintos grados de afinidad a la heparina e interacción con proteoglicanos y matriz extracelular por lo que cada isoforma posee distintas propiedades biológicas. Todos los miembros de esta familia son afines y se unen a receptores tirosina-quinasa (TKR), en especial a la subfamilia flt (fms-like-tyrosine kinase) y a la de receptores con dominios de quinasa (KDR) (9).

De la misma manera se han identificado 3 tipos de receptores para los miembros de esta familia (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3). Los receptores 1 y 2 se localizan en las células del endotelio vascular, las células dentrificas y en determinadas células tumorales, mientras que el receptor 3 se ha observado predominantemente en células endoteliales linfáticas.

Reconocimiento por inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es una técnica que utiliza la reacción antígeno-anticuerpo para identificar moléculas, proteínas y/o receptores, mediante lo cual se realiza el diagnóstico y la clasificación histopatológica del tejido. De la misma manera el análisis inmunohistoquímico de los tejidos tumorales ha aportado pautas en el pronóstico y la utilización de terapéuticas específicas para determinados tipos de cáncer (13).

La realización de esta técnica es un procedimiento muy elaborado que puede verse afectado por factores pre-analíticos que alteren la conservación antigénica o por factores analíticos durante la realización y análisis de la reacción (13).

Mediante inmunohistoquímica se puede cuantificar la angiogénesis ya sea por identificación de marcadores endoteliales (factor de Von Willebrand, PECAM-1, VE-Cadherinas), marcadores moleculares (interleucina-6), factores de crecimiento (VEGF, FDF-b) y genéticos (gen p-53 mutado, HER2) y receptores de VEGF (8).

El reconocimiento de los receptores VEGF es de suma importancia para la determinación de la utilidad terapéutica de terapias anti-VEGF; aunque se ha observado que aun en forma mínima todos los tumores secretan algún miembro de la familia VEGF.

El reconocimiento inmunohistoquímico de VEGF se realiza mediante el desenmascaramiento de los antígenos de interés y la posterior incubación con los anticuerpos primarios (monoclonales o policlonales) dependiendo de la isoforma o el receptor específico del VEGF que se busque; cuando existe positividad, la reacción se manifiesta en el citoplasma celular (9; 13).

INMUNOTERAPIA BIOLÓGICA

Los procesos fisiopatológicos que suelen compartir los tumores sólidos han abierto un camino terapéutico donde la finalidad es limitar o bloquear estos procesos fisiopatológicos comunes.

El término inmunoterapia ó terapia modificadora de la respuesta biológica se refiere al tipo de tratamiento que trabaja basándose en el sistema inmunológico. El mecanismo exacto es distinto para cada uno de los fármacos, pero en general lo que se busca es apoyarse, ya sea de manera directa o indirecta, en los mecanismos de respuesta inmune. Algunas maneras de conseguir esto es lograr que las células cancerígenas sean más reconocibles y por lo tanto más susceptibles a la

destrucción inmunológica, aumentar el potencial letal del sistema inmunológico, cambiar la manera en la que se desarrollan las células tumorales ya sea reparando o reemplazando las células dañadas, detener o retrasar el crecimiento de células malignas, ó evitar la diseminación de las células cancerígenas.

Dentro de estas terapias se encuentran interferones, interleucinas, factores estimulantes de colonias, anticuerpos monoclonales, terapia con citoquinas y/o vacunas, factores de necrosis tumoral y agentes inmunomoduladores específicos.

Una de las líneas de la terapia biológica que más se está estudiando en este momento como una nueva opción terapéutica es la destinada a inhibir el proceso angiogénico. En los últimos tiempos se han obtenido compuestos anti-angiogénicos naturales y tumorales que se encuentran en estudios preclínicos, entre ellos se encuentran el Interferón α -2, Thalidomide, Micociclina, TNP-470, Fumagilina, Carboxiaminotriazol, .BB-99, BB2516, Interleucina-12, Linomida, Bevacizumab, Sofarenib, Sunitinib, ZD6474, SU-11248, AG-013736, AZD2171 y VEGF Trap entre otros (7; 8; 9).

El Sorafenic y el Sunitinib son inhibidores de tirosin-quinasa multidiaria que a diferencia de Bevacizumab que únicamente inhibe el VEGF estos inhiben el dominio de unión de VEGF y de todos los demás factores angiogénicos (8).

BEVACIZUMAB (AVASTIN, GENETECH)

Este es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 kappa producido por tecnología de DNA recombinante, su acción es generar inhibición competitiva del crecimiento tumoral al unirse al VEGF y por lo tanto disminuir la formación de nuevos vasos sanguíneos (14; 15; 16).

Mecanismo de acción

Durante el crecimiento tumoral, el VEGF se mantiene sobre-expresado, por lo cual es un blanco ideal para terapia de inhibición (11).

Bevacizumab se une directamente al ligando del VEGF –mismo que es genéticamente estable– lo que impide la interacción con sus receptores en la superficie endotelial inhibiendo su efecto angiogénico (Ilustración 1) (11; 14; 16).

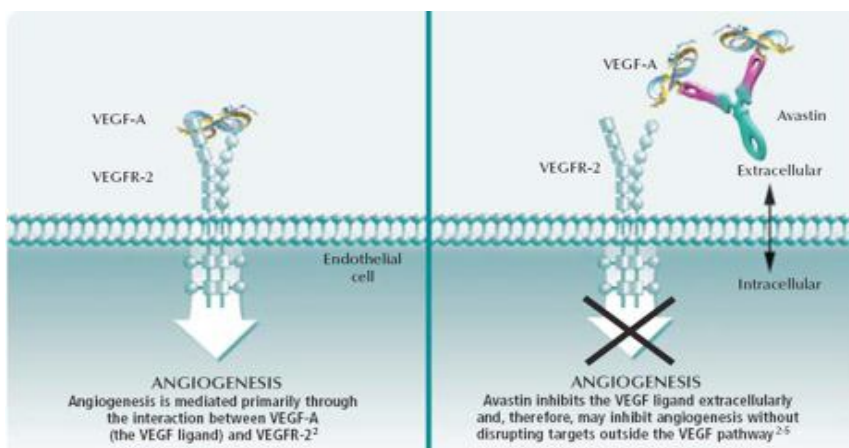


Ilustración 1. Mecanismo de inhibición directa del ligando de VEGF (11).

En modelos clínicos y pre-clínicos se ha demostrado que una sola dosis de Bevacizumab genera disminución del diámetro de vasos sanguíneos, volumen tumoral, densidad microvascular, presión del fluido intersticial y el número de progenitores celulares y endoteliales circulantes; así mismo aumenta el recubrimiento endotelial de pericitos. Todos estos efectos se logran al convertir los vasos sanguíneos en estructuras aun mas inmaduras y reducir su permeabilidad (Ilustración 2 y 3 y Gráfica 3); estos cambios se han correlacionado con reducción en el crecimiento tumoral y en el potencial metastásico, y se ha propuesto que estos cambios funcionan como sensibilizadores tumorales a la quimioterapia citotóxica (11; 12; 15; 17).

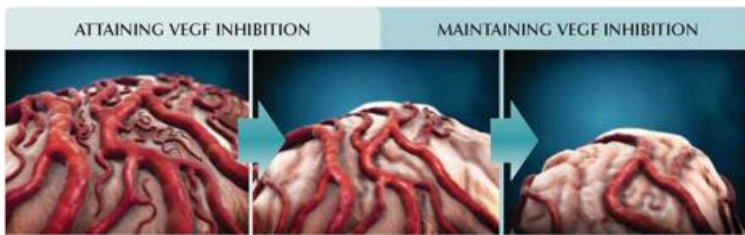
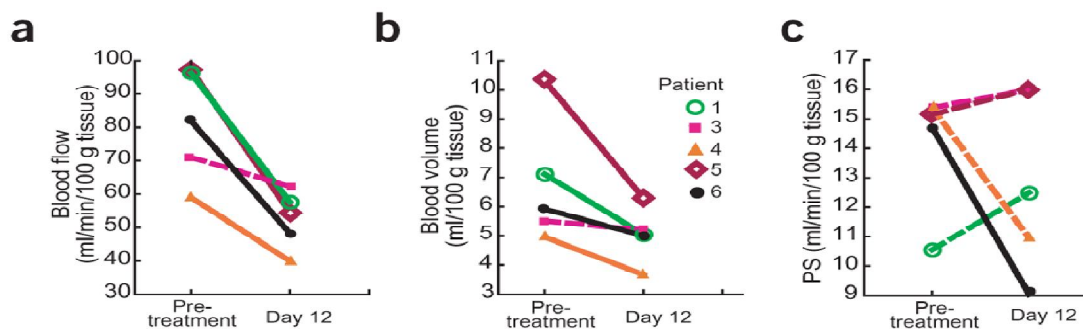


Ilustración 2. Efecto Antiangiogénico del Bevacizumab. Se puede observar como existe regresión de la microvasculatura lo que condiciona reducción del flujo sanguíneo llevando a cambios en los vasos sanguíneos restantes sensibilizando al tumor a otro tipo de citotóxicos; si esto continua se inhibirá el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (11).



Ilustración 3. Regresión vascular observada en xenoinjerto de cáncer de colon (11).

Gráfica 3. Disminución del flujo sanguíneo (a), volumen sanguíneo (b) y del área permeable (c) con la administración de Bevacizumab. Estudio prospectivo (12).



Indicaciones aprobadas

Las situaciones aprobadas por la agencia europea de medicina (EMA) y la agencia norteamericana de administración de comida y medicamentos (FDA) para el tratamiento con Bevacizumab son (11; 15; 16):

- ✓ Cáncer de mama metastásico HER2-negativo.
 - En combinación con Paclitaxel cuando:
 - No han tenido progresión al estar en tratamiento con antraciclinas y taxanos y que no reciban quimioterapia actualmente.
- ✓ Cáncer de pulmón de células no pequeñas y no escamoso que sean irreseccables, localmente avanzados, recurrente o metastásicos:
 - En primera línea de tratamiento combinado con Carboplatino y Paclitaxel.
- ✓ Cáncer colorectal metastásico:
 - En primera o segunda línea de tratamiento combinándolo con quimioterapia a base de 5-fluorouracilo intravenoso.
- ✓ Carcinoma de células renales metastásico:
 - En primera línea de tratamiento combinado con interferón alfa.
- ✓ Glioblastoma maligno:
 - Como agente único en la progresión de la enfermedad después de la terapia inicial.

Efectos adversos

Los efectos secundarios suelen ser leves en la mayoría de los casos, sin embargo existen reportes de pacientes que sufren de manera grave lo que pone en peligro su vida llegando a requerir la suspensión de la terapia (8; 11; 15; 16).

Todos los efectos adversos reportados son: formación de fistula no gastrointestinal, eventos tromboembólicos arteriales, hipertensión, síndrome de leucoencefalomalacia posterior reversible, proteinuria, síndrome nefrótico, perforación gastrointestinal, hemorragias, reacciones a la aplicación intravenosa, cicatrización anómala, cefalea, rinitis, alteraciones del gusto, piel seca, desordenes lagrimales, lumbalgia, dermatitis exfoliativa, diarrea, dolor abdominal y trombosis venosa profunda (8; 11; 15; 16).

Cada uno de estos efectos se relaciona mas con ciertas características clínicas de cada uno de los pacientes y con ciertas características de la patología neoplásica a tratar, un ejemplo de esto es la mayor formación de fistula no gastrointestinal en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo escamoso. Sin embargo entre las frecuencias compartidas por todas las patologías estudiadas se encuentra la mayor prevalencia de desarrollo de hipertensión arterial leve a moderada y la mayor gravedad de los individuos que desarrollan perforación gastrointestinal y los eventos tromboembólicos (8; 11; 15; 16).

VALORACIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO

En la actualidad las opciones terapéuticas son múltiples y muy variables –tanto en costos, efectos secundarios y disponibilidad–, esto al unirlo con las características únicas de cada paciente –tipo y etapa clínica de cáncer que se padece, la inmunohistoquímica celular del tumor, la tolerancia a cada

medicamento o acción terapéutica empleada, la respuesta celular a cada tratamiento y las respuestas hipersensibles a cada sustancia entre otras– hacen cada día más complicada la toma de decisiones en cuanto a cuál es la línea de tratamiento ideal para cada persona que acude al consultorio oncológico y aún más difícil es el contestar las tan enigmáticas preguntas ¿Está funcionando el tratamiento? ¿Es necesario cambiar de terapia? ¿Cuánto tiempo más debo continuar este esquema terapéutico? Si a este complicado panorama biológico, psicológico, emocional y económico sumamos el factor ético de que nuestras decisiones afectaran la vida de una persona llegamos al punto en que la valoración oportuna y precoz de la respuesta al tratamiento es un punto importante.

En el caso de la terapia anti-angiogénica no hay que olvidar que algunos tumores logran resistencia mediante activación independiente de VEGF de las vías de crecimiento tumoral lo que finalmente se traduce en progresión de la enfermedad. Además hay que considerar que el beneficio de utilizar otros tipos de terapias será mejor tolerado y presentará mejor respuesta en algunos pacientes; por todo esto es importante el establecer marcadores predictivos (marcadores que correlacionan con la eficacia de una acción terapéutica específica) para la selección de pacientes (17; 18).

FORMAS DE VALORACIÓN

Lo primero que se debe establecer es un adecuado criterio de respuesta. Sin embargo, la terapia contra la angiogénesis tumoral es un punto controversial debido a que el blanco en su no es el tumor si no el estroma adyacente; más aún si tomamos en cuenta que el principal efecto de estos tratamientos anti-VEGF es citoestático donde el volumen de la lesión no cambia (17).

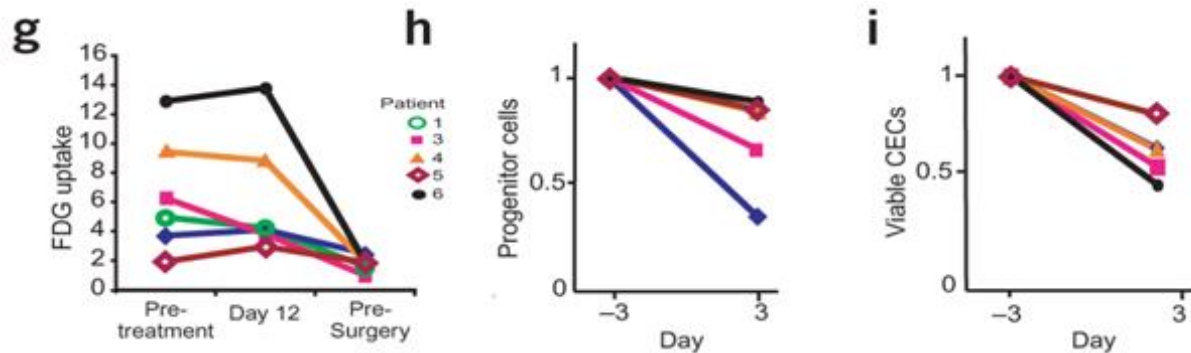
De manera ideal estas valoraciones deberían ser en base a un estudio histopatológico de una muestra tumoral. Pero este procedimiento invasivo presenta la inhabilidad técnica de realizar biopsias seriadas, además el polimorfismo y la heterogenicidad tumoral regional en relación a la expresión de VEGF, además de que en tumoraciones ya tratadas la masa residual presenta zonas de fibrosis y de neoplasia residual las cuales frecuentemente no son biopsiadas adecuadamente. Todo este panorama dificulta el uso de la respuesta patológica como estándar de oro para la valoración de respuesta al tratamiento (17; 19; 20).

Algunos grupos han propuesto que la hipertensión arterial desarrollada a partir del tratamiento se utilice como un marcador biológico para la sobrevida de pacientes oncológicos bajo esquema de Bevacizumab, pero aún faltan más estudios al respecto (17).

Otro intento de valoración temprana a la respuesta es el utilizar la reducción de células endoteliales viables en sangre periférica, los niveles circulantes de VEGF y/o del factor de crecimiento placentario; pero los estudios han mostrado que el pronóstico de su incremento o decremento no es el igual para todas las combinaciones terapéuticas ni para todos los procesos oncológicos (Gráfica 4) (12; 17).

Un campo ampliamente estudiado para la valoración de respuesta en tumores sólidos son los estudios de imagen (6; 20). En el caso de la terapia anti-angiogénica se ha demostrado que cambios en el flujo y volumen sanguíneo así como en la permeabilidad tumoral mediante resonancia magnética dinámica o por espectroscopia y mediciones tisulares por tomografía computada se

relacionan como marcadores farmacodinámicos eficientes (marcadores que cambian posterior al tratamiento y que se asocian a modulación de un blanco por un agente específico); otra modalidad que entra en este grupo de marcadores es el estudio metabólico mediante radiofármacos como ^{18}F -FDG, ^{18}F -Fluortimidina y los ligandos de péptidos cíclicos de ácido arginina-glicina-ácido aspártico (Gráfica 4) (17; 18).



Gráfica 4. Disminución de la captación de FDG (g) y de circulación periférica de de células progenitoras (h) y endoteliales (i) posterior a la aplicación de una dosis única de Bevacizumab. Estudio prospectivo (12).

Tomografía Computada (CT)

La tomografía computada se emplea comúnmente para valorar respuesta al tratamiento oncológico, basándose en los criterios para la evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), mismos que valoran cambios en las dimensiones tumorales. Sin embargo las nuevas combinaciones de terapia biológica no siempre inducen reducción del tamaño tumoral, por lo que en ocasiones suelen ser inapropiados (6; 18; 19; 20; 21).

La estabilidad de las dimensiones tumorales representa distintos significados en la valoración de respuesta a tratamiento, ya que puede o no ir acompañada de otros hallazgos como necrosis tumoral, cambios en la densidad, modificaciones en la vascularidad, o la inhibición funcional con decremento de la actividad metabólica. Ya sea que la estabilidad se deba a uno o varios de estos factores mencionados, los criterios RECIST no los contemplan (19; 21). Otras características que dificultan la evaluación por CT son la recuperación o persistencia de la anatomía normal en ganglios linfáticos con actividad metastásica y la variabilidad inter-observador de los límites tumorales en especial cuando los límites no son muy claros por cambios en los tejidos adyacentes o por límites irregulares y espiculados (20).

Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -Fluorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG-PET)

El papel de la evaluación de cambios en el metabolismo de la glucosa mediante ^{18}F -FDG-PET en la predicción de la eficacia de la quimioterapia en tumores sólidos ha sido ampliamente reportado en la literatura; actualmente se conoce que una reducción rápida y significativa de la captación del radiofármaco posterior a la quimioterapia sola o combinada con hormonoterapia precederá a la respuesta anatómica e incluso se puede predecir la respuesta histopatológica (4; 6; 18; 20; 21; 22; 23).

De acuerdo al registro nacional oncológico de PET en Estados Unidos de Norteamérica el 19% de los estudios ^{18}F -FDG-PET son para valorar respuesta a terapia, aunque también en este registro se ha documentado que los resultados y utilidad de esta modalidad de imagen se ven afectados por la actividad basal del tejido tumoral, el tipo de terapia administrada, la eficacia de la terapia y la presencia o ausencia de terapias alternativas (20).

Para poder realizar la valoración de respuesta a la terapia es de vital importancia el reconocer que existen múltiples factores que afectan la captación (normalización en forma de fracción de la dosis inyectada por unidad de peso) y el consecuente análisis de la misma captación del análogo de la glucosa que es utilizado para realizar este estudio; los factores más reconocidos son la competencia metabólica entre ^{18}F -FDG y glucosa sérica, la vascularidad del tejido a analizar y el tiempo de adquisición de la imagen. De la misma manera se debe reconocer que no todos los tejidos que muestran una elevada captación del radiotrazador son de origen tumoral (6; 24).

Para tratar de eliminar el factor de error humano se ha tratado de utilizar el análisis semi-cuantitativo de la captación de ^{18}F -FDG con la finalidad de que el seguimiento de las lesiones sea más objetivo. Este análisis se realiza mediante el valor de captación estándar (SUV) que representa el promedio de actividad por unidad de volumen en un tejido en relación a la dosis inyectada por unidad de área, peso y/o volumen. EL SUV se ha considerado una medida reproducible, sin embargo al igual que la captación se ve alterado por múltiples factores entre los que se encuentran la cantidad de píxeles dentro del área de interés, los efectos parciales de volumen, las alteraciones secundarias a la corrección y atenuación, modificaciones secundarias a los parámetros de reconstrucción del sistema, diferencias en el sistema de adquisición de imágenes, actividad de fondo, infiltraciones parciales de dosis y la superficie corporal del paciente. Además de esto hay que tener en cuenta que existen múltiples subclases de SUV entre las más comunes se encuentran el SUV máximo y SUV promedio, de estos el SUV máximo no presenta variaciones por la forma del área de interés ni por actividad de fondo (25; 26).

Valoración mediante ^{18}F -FDG-PET/CT

Habiendo expuesto los beneficios de las técnicas ^{18}F -FDG-PET y CT es fácilmente comprensible la unión de ambas donde los cambios metabólicos presentes se corroboran dentro del tejido tumoral permitiendo hablar de una respuesta temprana adecuada a la terapia en los sitios de interés (6; 22).

Aún no se cuenta con suficientes estudios que valoren la respuesta a terapia en esta modalidad. El estudio más conocido valora la respuesta a Imatinib en tumores del estroma gastrointestinal, donde una disminución del 10% del tamaño o una disminución del 15% en la densidad tumoral por CT correlacionaran con la respuesta medida con el ^{18}F -FDG-PET y al mismo tiempo con la sobrevida libre enfermedad y con el tiempo de progresión (21).

ANTECEDENTES

La valoración de la respuesta a la terapia de objetivos se ha vuelto algo difícil pues la mayoría de los agentes presentan efectos citoestáticos que son difíciles de valorar (27). Sin embargo, aunque los tumores sólidos comparten algunos caminos fisiopatológicos no todos los expresan en la misma magnitud y es por ello que responden de manera distinta ante las distintas terapias biológicas.

Existen múltiples estudios que han corroborado la efectividad de este tipo de terapias en distintas patologías oncológicas donde la adición de Bevacizumab al esquema terapéutico aumenta la sobrevida libre de progresión de la enfermedad y la sobrevida global, pero aun no existe una manera de valorar de forma precoz su efecto sobre la neoplasia.

EFICACIA CLÍNICA DEL TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB

CÁNCER DE PULMÓN

Se ha demostrado que la combinación Bevacizumab/Carboplatino/Paclitaxel extiende la media de sobrevida global a 12.3 meses al utilizarse como agente de primera línea en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Ilustración 4); un ejemplo de esto es el estudio E4599 del grupo oncológico de la cooperativa del oeste. De la misma manera cuando se compara el uso de Carboplatino/Paclitaxel solo y en combinación con Bevacizumab se observa mayor sobrevida a uno (44% vs 51% respectivamente) y dos años (15% vs 23% respectivamente) (16; 28; 29; 30).

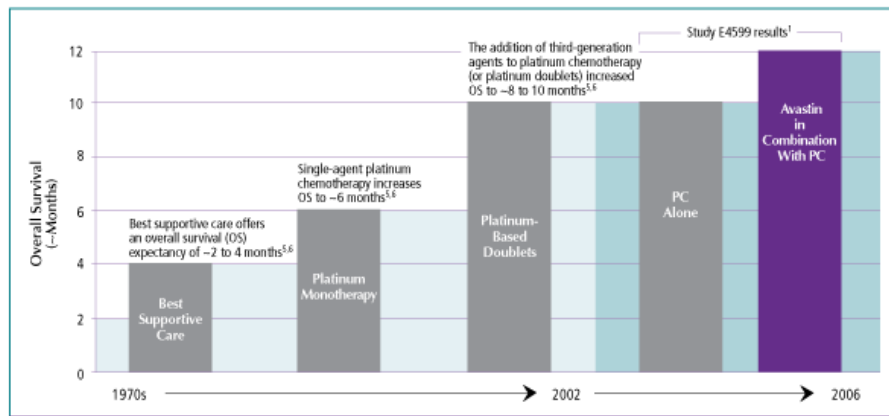


Ilustración 4. Incremento en la sobrevida global de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas al modificar los esquemas de tratamiento (11).

En lo que respecta a la sobrevida libre de enfermedad la terapia en combinación con Bevacizumab la incrementa a 6.2 meses, en comparación de los 4.5 meses logrados con Carboplatino/Paclitaxel solos, aunque aun se necesita la evaluación individual de la terapia anti-VEGF (16; 28).

Ahora es importante mencionar que estos efectos son dosis dependiente como lo demostró el estudio AVF0757 donde el incremento en la sobrevida global y en el tiempo para progresión de la enfermedad son significativamente mayores en aquellos pacientes que reciben terapia combinada con Bevacizumab a dosis de 15 mg/kg/3 semanas que en aquellos que recibieron 7.5 mg/kg/3 semanas (Ilustración 5) (31).

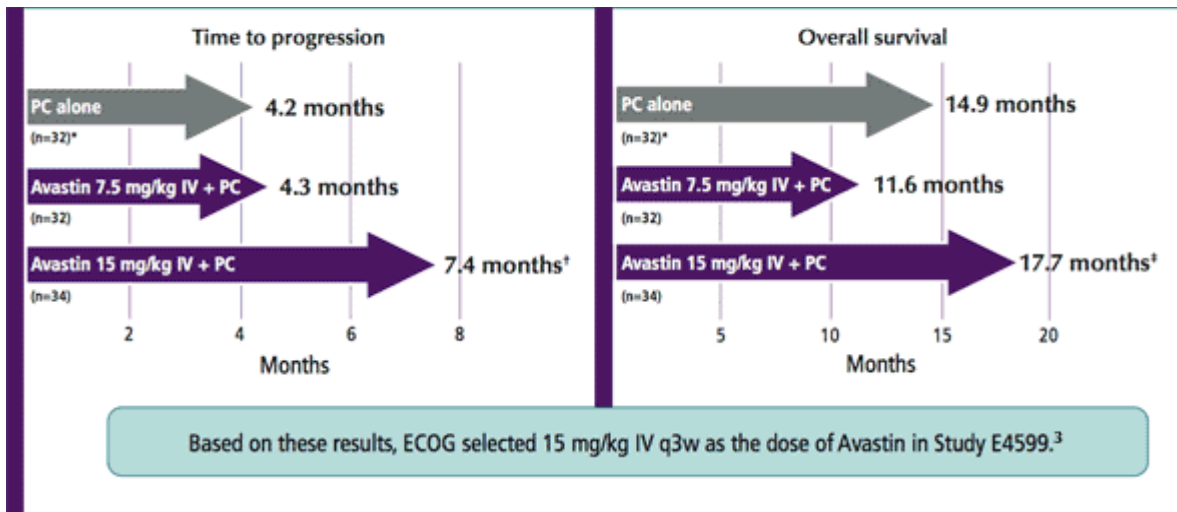


Ilustración 5. Tiempo medio de sobrevida global y de tiempo para progresión en el grupo de carboplatino/paclitaxel solo (gris) y en combinación con Bevacizumab a 7.5 mg/kg (flecha de en medio) y a 15 mg/kg (flecha morada) (31)

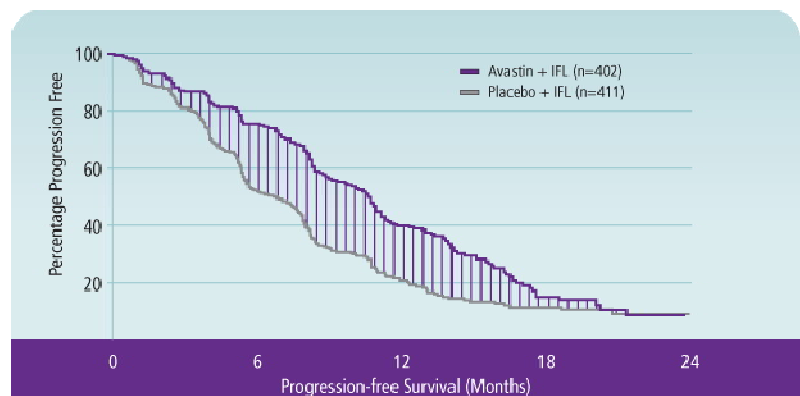
También hay que remarcar que los pacientes con histología predominantemente escamosa, con historia de hemoptisis importante, angina inestable y metástasis no tratadas en sistema nervioso central no son candidatos para la terapia con Bevacizumab, pues el porcentaje de efectos secundarios y complicaciones se incrementa importantemente en ellos.

CÁNCER COLON Y RECTO

Existen actualmente múltiples esquemas de quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico, sin embargo se ha comprobado que si a estos esquemas se les agrega un agente anti-VEGF se puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

En el estudio 2107 se evaluaron pacientes que recibieron IFL (5-FU + Leucovorin + Iridinotecan) + Placebo contra pacientes que recibieron IFL + Bevacizumab. Los resultados muestran un incremento en la sobrevida global media, tiempo medio libre de progresión de la enfermedad (ilustración 6), respuesta tumoral (en base a los criterios RECIST) y tiempo de respuesta tumoral de los pacientes que recibieron IFL + Bevacizumab (20.3 meses, 10.6 meses, 45% y 10.4 meses respectivamente) en comparación con quienes recibieron IFL (15.6 meses, 6.2 meses, 35% y 7.1 meses respectivamente). Todos estos incrementos se traducen en supervivencia al año del 74% y los dos años del 45% para los pacientes con IFL + Bevacizumab, superando la sobrevida de los pacientes con IFL (63% y 30% respectivamente) (16; 32; 33).

Ilustración 6. Tiempo libre de progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de colon metastásico 10.6 meses (Becavizumab + IFL) vs 6.2 meses (IFL + Placebo). (16; 32).



Otro esquema terapéutico que ha sido comparado es 5-FU + Leucovorin (5-FU/LV) contra 5-FU/LV + Bevacizumab; demostrando tanto en el estudio 0780 como el 2192 un incremento en la supervivencia global (14.6 meses vs 17.9 meses respectivamente), en el tiempo libre de progresión de la enfermedad (5.6 meses vs 8.8 meses respectivamente), en la tasa de respuesta global y en la duración de la respuesta (Ilustración 7) (16; 34; 35; 36; 37).

	Study 0780 ^{1,4} (Phase II)			Study 2192 ² (Phase II)		
	IV 5-FU/LV (n=36)	Avastin + IV 5-FU/LV (n=35)		Placebo + IV 5-FU/LV (n=105)	Avastin + IV 5-FU/LV (n=104)	
Overall survival (months)	13.8	21.5	56% INCREASE	12.9	16.6	79% INCREASE
Progression-free survival/ Time to progression (months)	5.2	9.0	73%* INCREASE	5.5	9.2	67%* INCREASE
Overall response rate (%)	17	40		15	26	
Duration of response (months)	NR	NR		6.8	9.2	

Ilustración 7. Análisis de la supervivencia global, tiempo libre de progresión, tasa de respuesta global y duración de la respuesta en pacientes bajo esquema con 5-FU/LV vs 5-FU/LV + Bevacizumab. (16; 34; 35; 32; 37)

Cuando se trata de pacientes que requieren una segunda línea de tratamiento por cáncer colorrectal metastásico una combinación que se ha estudiado ampliamente es FOLFOX4 + Bevacizumab, en el estudio E3200 se encontró que la supervivencia global se incrementa de 10.8 meses a 13 meses al combinar el esquema FOLFOX4 con Bevacizumab; así mismo se incrementa el tiempo libre de progresión (4.7 meses con FOLFOX4 vs 7.3 meses al combinar Bevacizumab) y la respuesta global (9% vs 23% respectivamente) (16; 38)

CÁNCER DE MAMA

En base al hecho de que el crecimiento de las metástasis del cáncer de mama depende de la presencia de VEGF y que la presencia de este factor se ha corroborado como un factor independiente para pronóstico, se ha valorado el tratamiento con Bevacizumab en este tipo de cáncer (11; 39; 40; 41).

El estudio retrospectivo E2100 corrobora que el tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-negativo se aumenta al doble (11.3 vs 5.8 meses) al adicionar Bevacizumab al tratamiento con Paclitaxel (Ilustración 8), de la misma manera comprobó que la presencia de respuestas parciales al tratamiento es significativamente mayor cuando se agrega esta terapia anti-VEGF (48.9% vs 22.2%) (Ilustración 8) pero demostró que no existe diferencia significativa en la supervivencia global (26.5 vs 24.8 meses con Bevacizumab y sin el respectivamente) (11; 15; 16).

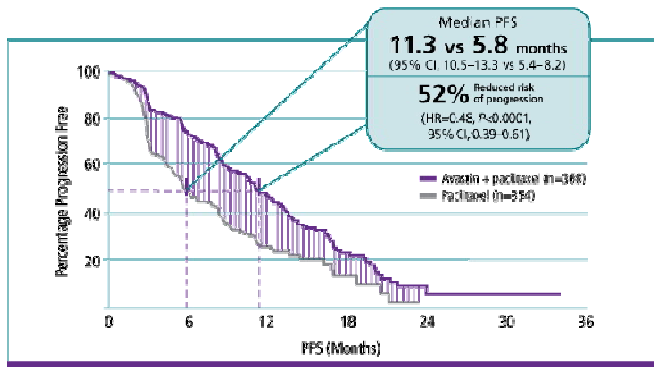
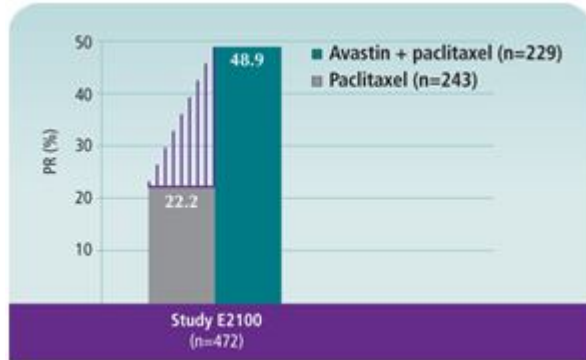


Ilustración 8. Tiempo libre de enfermedad (a la izquierda) y porcentaje de respuesta parcial (abajo) valorado en pacientes con cáncer de mama metastásico en el estudio E2100 en pacientes con Paclitaxel y Paclitaxel + Bevacizumab, en ningún grupo existió respuesta completa. (11; 15; 16).



VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MEDIANTE ¹⁸F-FDG-PET

Lo primero que se debe de hacer es definir los tipos de respuesta que se pueden obtener mediante estos estudios. Una respuesta metabólica completa se define como lesión hipercaptante que posterior al tratamiento presenta captación igual o menor que los tejidos normales del órgano en cuestión; una respuesta metabólica parcial se define como reducción visual significativa en la captación tumoral de ¹⁸F-FDG; enfermedad metabólicamente estable es cuando no se presentan cambios en el metabolismo tumoral; y progresión metabólica de la enfermedad se define como el aumento de la intensidad y/o extensión de la captación del radiofármaco en un tumor que creció, o la aparición de nuevos sitios patológicos tumorales de captación. Estas definiciones son en base a análisis cualitativos, sin embargo entre más temprano se realice el análisis menos probable es el observar una respuesta completa por lo que se sugiere el análisis cuantitativo del metabolismo tumoral, una limitante de esto es que aún no existe un consenso sobre cual método utilizar para realizar este análisis cuantitativo o semi-cuantitativo, ni sus valores numéricos (19).

En los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas, esófago, mama, estomago, colon y recto y en el mesotelioma maligno los estudios con ¹⁸F-FDG-PET se han mostrado con un alto valor predictivo negativo en lo que respecta a beneficio y respuesta a la terapia iniciada, por lo cual este método se ha posicionado como un marcador sensible y temprano (22).

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Existen, en la literatura médica, varios estudios acerca de la utilidad del ¹⁸F-FDG-PET en la evaluación de la respuesta terapéutica; todos los autores coinciden en que existen en este grupo de neoplasias variaciones histológicas que presentan menor la captación del radiotrazador así como efectos de volumen parcial y de movimiento respiratorio que alteraran la valoración cualitativa y cuantitativa del metabolismo de la glucosa en estas lesiones neoplásicas. Así mismo los autores de estos estudios concluyen que una reducción de la captación de este análogo de la glucosa es un indicador fuerte de adecuada respuesta terapéutica, aunque aún no existe un consenso sobre

cuánto debe ser la disminución del metabolismo considerado como punto de corte ni en qué momento y después de cuanto tiempo de terminada la terapia se debe realizar el estudio (42).

Algunos de los estudios que valoran respuesta a la terapéutica se basan en valorar quimioterapia y sus efectos sobre el metabolismo tumoral, la mayoría de ellos marca como punto de diferenciación entre pacientes que responden adecuadamente de aquellos que no lo hacen una disminución en el SUV del 50% o más. También sirve de factor pronóstico para mayor sobrevida pues es sabido que aquellos pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas que posterior a la terapia oncológica presentan un ^{18}F -FDG-PET negativo se encuentran vivos a los 2 años del tratamiento, mientras que el 50% de los presentan captación residual de ^{18}F -FDG no sobreviven el mismo periodo (4; 42).

CÁNCER DE COLON Y RECTO

En la valoración de respuesta al tratamiento en cáncer colorectal los cambios en la captación del ^{18}F -FDG puede ser predictivo de respuesta patológica después del tratamiento con Bevacizumab.

Se ha reportado adecuada predicción a la respuesta en pacientes con Bevacizumab + quimioradioterapia neoadyuvante en cáncer de recto, un ejemplo de esto es el reporte de un paciente donde se redujo significativamente el metabolismo de la glucosa después de 6 ciclos de Bevacizumab + FOLFIRI mientras el paciente se encontró en remisión (20; 21; 23).

En contraste existen reportes donde la entrega y captación de ^{18}F -FDG en lesiones de cáncer de recto no disminuye después de monoterapia con Bevacizumab a pesar de que se documenta disminución en la densidad microvascular y en el flujo sanguíneo (17).

CÁNCER DE MAMA

Se han realizado múltiples estudios que han valorado la utilidad del ^{18}F -FDG-PET para la valoración de respuesta a terapia en cáncer de mama, en todos ellos se ha demostrado que entre mayor sea el porcentaje de disminución de la captación del trazador mayor será la respuesta histopatológica que se logra con la terapia (43).

Los reportes indican que una disminución del de más del 40% del SUV predicen, con una certeza del 77-87%, una adecuada respuesta después de la administración del primer ciclo de quimioterapia y con un 87 a 91% después del segundo (43). También se ha demostrado que aquellas pacientes que no muestran cambios en la cuantificación del metabolismo tumoral de la glucosa tienen una doble probabilidad de progresar y en aquellas en quienes la disminución del SUV es menor del 45% el valor predictivo negativo para una adecuada respuesta es del 89.5%.

En el caso de la valoración de las metástasis de cáncer de mama se encontró que el 72% de disminución del metabolismo se presenta en aquellos que responden adecuadamente al tratamiento (43).

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MEDIANTE ^{18}F -FDG-PET/CT

La unión de las modalidades PET y CT permite diferenciar tumores activos de inactivos, valorar el metabolismo regional de la glucosa dentro de la misma lesión, guiar biopsias en base al

metabolismo regional de áreas sospechosas de tumor viable, la adecuada localización de las zonas hipermetabólicas y además la valoración tomográfica de lesiones muy pequeñas no detectables por el sistema PET (19).

Existe una serie pequeña de pacientes con cáncer de colon tratados con Irinotecan + Bevacizumab donde el ^{18}F -FDG-PET/CT predijo necrosis de las lesiones metastásicas hepáticas en base a los cambios metabólicos en el 70% de los casos (20; 21; 23).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aún no existe un estudio que permita evaluar de forma no invasiva, temprana y seriada la efectividad del tratamiento anti-angiogénico con Bevacizumab + terapia citotóxica.

JUSTIFICACIÓN

La eficacia del tratamiento con Bevacizumab ha sido ampliamente corroborada, sin embargo existen dos puntos importantes a considerar. El primer punto es que la terapia disminuirá el riesgo sanguíneo tumoral por disminución de la densidad microvascular aumentando la apoptosis de células neoplásicas, pero al mismo tiempo producirá una reducción eventual en la llegada del medicamento al sitio de acción; El segundo es que además de que la evaluación de respuesta y monitoreo de la terapia –que ayuda a los clínicos a determinar la necesidad de continuar el tratamiento en cada paciente y que es usado como punto de corte para determinar la eficacia de nuevas terapias contra el cáncer en pruebas clínicas (19)– por sí misma es difícil pues no existen esquemas de Bevacizumab como mono-droga y únicamente se ha evaluado el efecto sinérgico del anti-angiogénico con otros tratamientos citotóxicos, Las investigaciones preclínicas desde hace más de 10 años han mostrado que esta adición, logra aumentar la sensibilidad tumoral a la radio y quimioterapia al incrementarse o mantenerse alta la proliferación en un microambiente normalizado (12; 17).

Lo menos invasivo y más distribuido mundialmente para la valoración de respuesta a terapia son los marcadores tumorales serológicos pero estos no son universales ni específicos (19; 20) por lo que se buscan otras alternativas que sean más sensibles, universales, específicas y no invasivas.

La importancia de tener un método que permita la diferenciación entre pacientes que se benefician o no de esta terapia es ampliamente reconocida por lo cual la búsqueda constante de este método no cesa. Es conocido que los métodos anatómicos presentan la limitación de que los cambios en la dimensión tumoral se observan tardíamente y que presentan desventajas por lo cual pueden retrasar el cambio de la terapia por una a la que el paciente y su patología respondan mejor.

La mayoría de las células tumorales presentan un mayor metabolismo de la glucosa que los tejidos normales, esto tiene un carácter multifactorial, entre estos factores los que se tienen identificados son: Alteraciones en la expresión de co-transportadores de glucosa (GLUTs) principalmente sobreexpresión de GLUT1 y ocasionalmente de GLUT3 y GLUT12; Traslocación de la hexoquinasa a la membrana mitocondrial; Y activación de múltiples genes reguladores de la expresión de enzimas glucolíticas por efecto de estabilización del factor inducido por hipoxia-1 (HIF-1), expresión de c-myc, presencia de ras, pérdida de p53 y desregulación de serina-treonina quinasa AKt. Este incremento metabólico de la glucosa permite detectar con muy alta sensibilidad y especificidad a la mayor parte de los tumores malignos metabólicamente activos y por lo tanto servir de marcador farmacodinámico (4; 22; 44; 45).

Actualmente se sabe que una de las consecuencias del aumento del metabolismo de glucosa es que se produce ácido láctico de manera excesiva, esta sobreproducción es liberada al intersticio donde, se puede o no exacerbar por hipoxia, y crea un microambiente ácido que es más tóxico para los tejidos adyacentes que para las propias células cancerígenas, Siendo esto un mecanismo facilitador de invasión a tejidos por degradación de la matriz extracelular y al mismo tiempo es un mecanismo de selección clonal de células tumorales resistentes a la apoptosis. Es decir el incremento en la

glucólisis es una estrategia de las células con transformación maligna para sobrevivir y crecer en ambientes hostiles mientras destruyen los tejidos adyacentes (22; 44; 45).

Para la realización del estudio PET se utiliza un análogo de la glucosa, ^{18}F -FDG, este es captado de la misma manera que la glucosa, mediante GLUTs, e ingresa a la célula donde se fosforila por la hexoquinasa; Pero a diferencia de la glucosa no puede ser metabolizado por el flúor presente en la molécula por lo cual es retenido dentro de la célula hasta que se genere el escape intracelular en presencia de glucosa-6-fosfatasa (que normalmente es muy baja o ausente en los tumores). Este metabolismo incompleto del ^{18}F -FDG dentro de las células tumorales y su retención intracelular se traduce como la generación de imágenes directamente proporcionales al metabolismo glucosado tumoral (6; 22).

La cercana relación entre las señales oncogénicas y el metabolismo de la glucosa sugiere que la terapia contra estas señales tiene efecto directo sobre el metabolismo glucolítico celular por lo que actualmente se está utilizando el ^{18}F -FDG-PET para monitorear resistencia a Imatibib y para valorar la eficacia de inhibidores de receptores c-KIT. Se ha demostrado que la inhibición del EGFR en pacientes con cáncer de pulmón se expresa como una disminución a las 4 hrs de los GLUTs lo que se traduce en la imagen metabólica del ^{18}F -FDG como una menor captación del radiotrazador en estudios de seguimiento y sugiere que el PET con el análogo ^{18}F -FDG es un marcador para respuesta a terapia; Además se ha demostrado correlación con la evolución clínica y radiológica de respuesta tumoral y disminución de la captación del análogo de la glucosa radiomarcado a las 24 horas tras la inhibición de mTOR en líneas sensibles (19; 22).

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La captación del ^{18}F -FDG en los estudios PET es inversamente proporcional a la mejoría que expresan los pacientes al recibir tratamiento con Bevacizumab + terapia citotóxica.

HIPÓTESIS NULA.

La captación del ^{18}F -FDG en los estudios PET no se modifica con la mejoría que expresan los pacientes al recibir tratamiento con Bevacizumab + terapia citotóxica.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar la utilidad clínica de los estudios PET/CT con ^{18}F -FDG para la valoración de respuesta al tratamiento anti-angiogénico con Bevacizumab + terapia citotóxica en pacientes con cáncer de colon, pulmón y mama.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Observar si existe un porcentaje de disminución en la captación de ^{18}F -FDG que sirva como punto de corte para valorar el tiempo libre de progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de colon, pulmón y mama que reciben Bevacizumab + terapia citotóxica.
2. Observar si existe una correlación entre la disminución del tamaño del tumor en la tomografía computada y la disminución de actividad metabólica de la glucosa en la tomografía por emisión de positrones en los estudios de valoración de respuesta a terapia.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo, comparativo y abierto.

UNIVERSO

Pacientes del Centro de Cáncer de "The American British Cowdray Medical Center, I.A.P." bajo tratamiento con Bevacizumab de enero del 2006 hasta junio del 2010, que cuenten con estudios ¹⁸F-FDG-PET/CT.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para poder ser incluidos en este estudio los pacientes deberán cumplir con los siguientes criterios:

1. Ser mayor de 18 años
2. Género indistinto
3. Contar con estudio ¹⁸F-FDG-PET/CT que se haya realizado en un lapso no mayor a 1 mes antes del inicio de tratamiento con Bevacizumab.
4. Contar con estudio ¹⁸F-FDG-PET/CT que se haya realizado en los siguientes 6 meses después de iniciar la terapia con Bevacizumab.
5. Contar con expediente médico y de imagen completo.
6. Contar con alguno de los siguientes diagnósticos:
 - a. Cáncer de mama metastásico.
 - b. Cáncer de pulmón de células no pequeñas y no escamoso que sean irresecables, localmente avanzados, recurrentes o metastásicos.
 - c. Cáncer de colon y/o recto metastásico.
7. Para poder realizar este estudio se requiere que los comités de Investigación y Bioética institucionales autoricen la revisión de expedientes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que presenten alguno de estos criterios serán excluidos del estudio:

1. Suspensión del tratamiento antes de acudir a su segunda valoración por imagen.
2. Modificación del esquema terapéutico antes de acudir a su segunda valoración por imagen.

VARIABLES

1. Edad. Variable cuantitativa de intervalo; unidad años.
2. Género. Variable cualitativa nominal; masculino, femenino.
3. Peso. Variable cuantitativa de intervalo; unidad kilogramo.
4. Talla. Variable cuantitativa de intervalo; unidad metro.

5. Índice de masa corporal. Variable cuantitativa de intervalo que se define como la asociación entre el peso y la talla de un individuo; unidad kg/m².
6. Co-morbilidades. Variable cualitativa nominal que definimos como la existencia de enfermedades distintas al diagnóstico histopatológico; si, no. Para propósitos de estadística descriptivas se realiza además un registro por cada co-morbilidad encontrada.
7. Diagnóstico histopatológico. Variable cualitativa nominal que se define como la identificación de una enfermedad mediante estudio histopatológico; cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón. En algunos casos puede existir subdivisión.
8. Tratamientos previos. Variable cualitativa nominal que definiremos como la utilización previa al inicio de terapia con Bevacizumab de quimioterapia, radioterapia o terapia biológica distinta para el tratamiento específico del diagnóstico histopatológico; si, no.
9. Presencia de metástasis al inicio de la terapia. Variable cualitativa nominal que se define como la presencia de depósitos secundarios de tejido neoplásico idéntico al diagnóstico histopatológico inicial; si, no.
10. Tiempo libre de progresión. Variable cuantitativa de intervalo que se definimos como el tiempo transcurrido del inicio del tratamiento al tiempo en que la enfermedad progresa o la fecha final del estudio; unidad días.
11. Sobrevida global. Variable cuantitativa de intervalo que se definimos como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente o la fecha final del estudio; unidad días.
12. Mortalidad: Variable cualitativa nominal que se define como el cese de las funciones vitales del pacientes; si, no.
13. Receptores de estrógenos. Variable cualitativa nominal para los casos de cáncer de mama que se define como la identificación mediante inmunohistoquímica de receptores de estrógenos en las células tumorales; si, no.
14. Receptores de progesterona. Variable cualitativa nominal para los casos de cáncer de mama que se define como la identificación mediante inmunohistoquímica de receptores de progesterona en las células tumorales; si, no.
15. HER2/neu. Variable cualitativa nominal para los casos de cáncer de mama que se define como la identificación mediante inmunohistoquímica de receptores HER2/neu en las células tumorales; si, no.
16. Tiempo entre estudio basal e inicio de terapia. Variable cuantitativa de intervalo que se define como el tiempo transcurrido entre la realización del estudio ¹⁸F-FDG-PET/CT basal y el inicio de la terapia con Bevacizumab; unidad días.
17. Tiempo entre inicio de terapia y estudio de seguimiento. Variable cuantitativa de intervalo que se define como el tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia con Bevacizumab y la realización de estudio ¹⁸F-FDG-PET/CT de seguimiento; unidad días.
18. Tiempo de la última terapia. Variable cuantitativa de intervalo que se define como el tiempo transcurrido entre la administración más reciente de Bevacizumab y la realización del estudio ¹⁸F-FDG-PET/CT de seguimiento; unidad días.
19. Dimensión tumoral basal. Variable cuantitativa de intervalo que definimos como la suma de las longitudes de los sitios de interés* basales en la tomografía computada del ¹⁸F-FDG-PET/CT en base a los criterios de RECIST; unidad centímetro.

20. Dimensión tumoral de seguimiento. Variable cuantitativa de intervalo que definimos como la suma de las longitudes de los sitios de interés* de seguimiento en la tomografía computada del ^{18}F -FDG-PET/CT en base a los criterios de RECIST; unidad centímetro.
21. Porcentaje de disminución de las dimensiones tumorales. Variable cuantitativa de intervalo que definimos como el porcentaje de disminución de la dimensión tumoral de seguimiento en relación con la dimensión tumoral basal; unidad porcentaje.
22. Metabolismo tumoral de la glucosa basal. Variable cuantitativa de intervalo que definimos como la cantidad de ^{18}F -FDG inyectada que es captada por el tejido tumoral en base a la superficie corporal del paciente en los sitios de interés basales* en el estudio ^{18}F -FDG-PET/CT; unidad SUV_{max} .
23. Metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento. Variable cuantitativa de intervalo que definimos como la cantidad de ^{18}F -FDG inyectada que es captada por el tejido tumoral en base a la superficie corporal del paciente en los sitios de interés* de seguimiento en el estudio ^{18}F -FDG-PET/CT; unidad SUV_{max} .
24. Porcentaje de disminución del metabolismo tumoral de la glucosa. Variable cuantitativa de intervalo que definimos como el porcentaje de disminución del metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento con respecto al metabolismo tumoral de la glucosa basal en los estudios ^{18}F -FDG-PET/CT; unidad porcentaje.

*Sitio de interés: Lugares donde existe mediante CT o PET se identifiquen lesiones tumorales.

PROCEDIMIENTO

- I. Se buscará en el archivo del Centro de Cáncer ABC los expedientes clínicos de aquellos pacientes que de enero del 2006 a junio del 2010 hayan recibido o se encuentren bajo tratamiento con Bevacizumab, posteriormente en base a los criterios de inclusión se seleccionaran a los pacientes que serán incluidos en este estudio.
- II. Una vez que se termine la selección de pacientes se extraerá del expediente clínico todas las variables necesarias a excepción de aquellas relacionadas con los estudios ^{18}F -FDG-PET/CT; estos estudios tanto el basal como el de seguimiento serán extraídos del banco de imágenes del Centro Médico ABC para su posterior análisis.
- III. Para el análisis de los estudios ^{18}F -FDG-PET/CT se tomarán como base las interpretaciones previas realizadas por un medico radiólogo especialista en tomografía computada y un medico nuclear, ambos con años de experiencia en PET/CT; Después se realizará un nuevo análisis por un residente de medicina nuclear con tres años de experiencia en PET/CT. Esta revisión se hará para cada paciente pues se compararan el estudio basal con el de seguimiento (propio-control) para establecer los porcentajes de disminución tumoral y de metabolismo tumoral de la glucosa, la revisión se realizará en 6 etapas.
 1. Selección de sitios de interés basal. Los sitios de interés para el estudio basal se determinaran de la siguiente manera:
 - a. Se identificación las lesiones tumorales y sitios de incremento patológico de origen tumoral en el metabolismo de la glucosa.
 - 1) Se considerarán adenopatías de origen tumoral cuando estas sean mayores de 1.5 cm en su eje corto, no presenten hilio

graso o presenten un incremento anormal de la actividad metabólica en sitios sospechosos de metástasis tengan correlación clínica.

- 2) Se podrán seleccionar sitios que no presenten alteraciones anatómicas pero que el incremento en el metabolismo de la glucosa sea altamente sugestivo de actividad tumoral.
 - b. Se agruparán las lesiones por órganos y/o sistemas.
 - c. Se seleccionarán las lesiones de mayores dimensiones y de mayor metabolismo glucosilado en cada uno de los órganos y/o sistemas limitándonos a un máximo de 2 por localización.
 - d. Se limitarán la selección de lesiones a un máximo de 5.
 - e. Solo se seleccionaran lesiones quísticas si no existieran lesiones sólidas, o si su metabolismo de la glucosa es el mas intenso de todas las lesiones.
2. Determinación de la dimensión tumoral basal. Una vez seleccionados los sitios de interés basal, se procederá a la medición de la dimensión tumoral de cada lesión en base a los siguientes criterios y se sumaran.
 - a. Lesiones que no sean adenopatías y que midan más de 1 cm se medirán en su eje de mayor longitud.
 - b. Lesiones que correspondan a adenopatías serán medidas en su eje de menor longitud.
 - c. Lesiones líticas con componente de tejidos blandos que midan más de 1 cm se medirán en su eje de mayor longitud.
 - d. Lesiones blásticas o líticas sin componente de tejidos blandos, derrames malignos, ascitis e infiltraciones meníngeas o linfáticas no se agregaran a la suma de dimensiones.
3. Determinación del metabolismo tumoral de la glucosa basal. Una vez seleccionados los sitios de interés basal, se procederá a la medición del metabolismo tumoral de la glucosa de cada una de las lesiones seleccionadas, aún y cuando estas no sean consideradas en la determinación del tamaño tumoral (tomando como valor el SUV_{max} más alto registrado en toda la lesión) y posteriormente se sumaran todos los SUV_{max} .
4. Selección de sitios de interés de seguimiento. En base a los sitios de interés seleccionados para el estudio basal, se seleccionaran los sitios de interés de seguimiento de la siguiente manera:
 - a. Se buscarán las lesiones seleccionadas como sitios de interés basal.
 - b. Si las lesiones desaparecen anatómica y metabólicamente se eliminará el sitio de interés sin agregar otro, si aún persisten aunque solo sea de manera anatómica o únicamente metabólica se mantendrá el sitio de interés.
 - c. Si aparecen nuevas lesiones se realizará nuevamente la selección de sitios de interés de la misma manera que en el estudio basal.
 - d. Si las lesiones en un mismo órgano aumentan de tamaño y confluyen se tomarán como una única lesión si no es posible delimitar sus bordes, si

- es posible delimitar sus bordes entonces se seleccionará como sitio de interés la que fue seleccionada previamente.
- e. Si la lesión se divide en otras más pequeñas se considerará aún como un sitio único.
 - f. Las adenopatías que previamente fueron seleccionadas continuarán considerándose sitios de interés, a pesar de no tener actividad metabólica a menos que esta desaparezca.
5. Determinación de la dimensión tumoral de seguimiento. La determinación de la dimensión tumoral de seguimiento se realizará de la misma manera que la determinación basal pero se tomara en cuenta que:
- a. Si las lesiones en un mismo órgano confluyen y no se pueden delimitar sus bordes, se medirán como una sola lesión en su eje de mayor longitud, si por otro lado es posible delimitar sus bordes se medirá únicamente la previamente seleccionada como sitio de interés basal.
 - b. Si la lesión se divide en otras más pequeñas se miden los ejes de mayor longitud de cada una de ellas y se sumarán.
 - c. Si no es posible determinar con exactitud el eje de menor longitud de una adenopatía se le asignara 0.2 cm como medida.
 - d. Aquellas lesiones que desarrollen necrosis central se continuaran midiendo en su eje de mayor longitud.
6. Determinación del metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento. La determinación del metabolismo tumoral de la glucosa se realizara de la misma manera que en el estudio basal tomando en cuenta que:
- a. Si las lesiones en un mismo órgano confluyen y no se pueden delimitar sus bordes, se medirán como una sola, si por otro lado es posible delimitar sus bordes se medirá únicamente la previamente seleccionada como sitio de interés basal.
 - b. Si la lesión se divide en otras más pequeñas se medirán cada una de ellas y se sumarán.
 - c. Si algún sitio continúa con lesión anatómica pero no presenta metabolismo de glucosa no se agregará a la suma.
- IV. Una vez terminada la revisión y la captura de todas las variables se procederá al análisis estadístico.

CAPTURA DE DATOS

INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Al ser este un estudio retrospectivo donde ya se tiene toda la información necesaria acumulada en el expediente, se utilizará este como fuente de investigación de la mayoría de nuestras variables. Por otro lado las variables que se refieren a dimensiones tumorales y metabolismo tumoral de la glucosa se extraerán como se menciono previamente del nuevo análisis de los estudios ¹⁸F-FDG-PET/CT.

Toda la información de las variables, será vertida en la hoja de investigación (Anexo 1); Y posteriormente se traducirán en base a claves numéricas a tablas en Excel para su posterior análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Primeramente se realizará estadística descriptiva, con medidas de frecuencia (porcentajes) y de tendencia central.

Para el análisis inferencial se realizará estadística bivariada para la comparación de CT y ^{18}F -FDG-PET/CT en el estudio basal y de seguimiento por medio de T student dependiente para variables cuantitativas y χ^2 para variables cualitativas ordinales, y para la correlación entre la dimensión tumoral y el metabolismo tumoral de la glucosa se realizara Pearson para variables cuantitativas y Sperman para cualitativas.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los lineamientos mencionados en:

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la Ley General en materia de investigación en salud título Segundo, Capítulo 1:
 - Artículo 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.
 - Artículo 17. donde considera este tipo de estudios como Investigación sin riesgo, por lo anterior, no requiere de la obtención de consentimiento informado de acuerdo con lo establecido en el Art. 23.

Y requiere de consentimiento por parte de los comités de Ética e Investigación Institucionales.

RESULTADOS

Se revisaron 103 expedientes de pacientes que de enero del 2006 a junio del 2010 habían o estaban recibiendo tratamiento con Bevacizumab. 72 fueron excluidos por que el diagnóstico histopatológico no correspondía a cáncer de pulmón, mama ó colon; 24 pacientes fueron excluidos por no cumplir con los tiempos establecidos entre la realización de los estudios ^{18}F -FDG-PET/CT y el inicio de la terapia; 17 cumplieron con los criterios de inclusión, pero 2 fueron excluidos por modificación del esquema terapéutico antes de que se realizara el segundo estudio ^{18}F -FDG-PET/CT, por lo tanto el universo de este estudio son 15 pacientes (Tabla 1).

POBLACIÓN GENERAL

La muestra de este estudio corresponde a 15 pacientes de los cuales 13 (86.7%) fueron mujeres, la edad promedio fue de 62.8 ± 8.83 años, el peso promedio fue 60.41 ± 8.60 kilogramos, la talla promedio de la población fue 1.59 ± 0.07 metros y el índice de masa corporal promedio fue de $23.75 \pm 3.08 \text{ kg/m}^2$.

El 40% (6 individuos) de nuestros pacientes presentaron alguna co-morbilidad. La hipertensión fue la patología más común encontrándose en el 26.6% de la muestra (4 pacientes); seguida por diabetes mellitus y el antecedente de algún otro tipo de cáncer distinto al diagnóstico histológico en cuestión ambas presentes en el 13.3% (2 personas) cada uno; las otras patologías presentes en la población fueron cardiopatía, hipotiroidismo, trombosis venosa profunda y enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentes en el 26.4 % de los casos (6.6% equivalente a 1 sujeto para cada patología).

El cáncer de colon fue el diagnóstico histológico más común encontrándose en 8 pacientes (53.4%), seguido del cáncer de pulmón en 4 pacientes (26.6%) y siendo el cáncer de mama el menos representativo de la muestra con 3 pacientes (20%). En el caso del cáncer de pulmón el adenocarcinoma moderadamente diferenciado (5 pacientes, 33.4%) fue más común que el adenocarcinoma bien diferenciado (3 pacientes, 20%). El 100% de los cánceres de mama fueron de la estirpe de carcinoma ductal y el 100% de los cánceres de pulmón fueron adenocarcinomas.

La mortalidad secundaria a los diagnósticos histológicos se presentó en el 26.6% de la muestra, es decir en 4 pacientes, encontrando una supervivencia global de 656.53 ± 498.82 días y un tiempo libre de progresión de la enfermedad de 383.73 ± 400.76 días.

La morbilidad de metástasis antes del inicio de la terapia con Bevacizumab se encontró en el 93.3% (14 sujetos) de la población; y la presencia de tratamientos previos (radioterapia, terapias biológicas distintas al Bevacizumab, y/o quimioterapias) se presentó en el 66.6% (10 individuos) de las personas que se incluyeron en este estudio, sin embargo no es factible el agruparlos por la variabilidad de los tratamientos previos además de que al ser tan pequeña la muestra no se lograría valor estadístico significativo.

En cuanto al tiempo transcurrido entre la realización del estudio ^{18}F -FDG-PET/CT basal y el inicio de la terapia el tiempo promedio fue de 13 ± 11.30 días; mientras que el tiempo entre el inicio de la

terapia con Bevacizumab y la realización del estudio de seguimiento fue de 105.46 ± 40.37 días, existiendo entre ambos estudios de 118.46 ± 39.29 días. El lapso entre la administración mas reciente de Bevacizumab y la realización del estudio ^{18}F -FDG-PET/CT de seguimiento fue de 23.66 ± 15.57 días.

Al realizar el análisis del estudio basal, se encontraron 3.46 ± 1.4 sitios de interés, los cuales mostraron una dimensión tumoral basal de 9.02 ± 4.80 cm y un metabolismo tumoral de la glucosa basal de 34.88 ± 24.45 SUV_{max}.

En el estudio de seguimiento los sitios de interés fueron 3.2 ± 1.69 , estos contaron con una dimensión tumoral de seguimiento de 8.12 ± 5.26 cm y un metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento de 22.11 ± 20.02 SUV_{max}.

Si se comparan la dimensión tumoral basal y de seguimiento, así como el metabolismo de la glucosa basal y seguimiento, se encuentra que el porcentaje de disminución fue de -8.48 ± 117.15 y 37.93 ± 41.99 % respectivamente.

Tabla 1. Características de la población global de este estudio. IMC = Índice de masa corporal, EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

	n = 15	# (%) ó valor \pm DS
Edad, años (m)		62.80 ± 8.83
Género (Femenino)		13 (86.7)
Peso, kg (m)		60.41 ± 8.60
Talla, m (m)		1.59 ± 0.07
IMC, kg/m ² (m)		23.75 ± 3.08
<u>Co-morbilidades</u>		6 (40)
Hipertensión		4 (26.6)
Diabetes Mellitus		2 (13.3)
Antecedente de otro cáncer		2 (13.3)
Cardiopatía		1 (6.6)
Hipotiroidismo		1 (6.6)
Trombosis venosa profunda		1 (6.6)
EPOC		1 (6.6)
<u>Diagnostico histopatológico</u>		
<u>Cáncer de colon</u>		8 (53.4)

Adenocarcinoma bien diferenciado	3 (20)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	5 (33.4)
<u>Cáncer de mama</u> (Carcinoma ductal)	3(20)
<u>Cáncer de pulmón</u> (Adenocarcinoma)	4 (26.6)
Mortalidad	4 (26.6)
Tratamientos previos	10 (66.6)
Presencia de metástasis al inicio de la terapia	14 (93.3)
Tiempo libre de progresión, días (m)	383.73 ± 400.76
Sobrevida global, días (m)	656.53 ± 498.82
Tiempo entre estudio basal e inicio de terapia, días. (m)	13 ± 11.30
Tiempo entre inicio de terapia y seguimiento, días. (m)	105.46 ± 40.37
Tiempo entre la última terapia y estudio de seguimiento, días. (m)	23.66 ± 15.57
Tiempo entre estudios, días. (m)	118.46 ± 39.29
Sitios de interés basales. (m)	3.46 ± 1.40
Sitios de interés de seguimiento. (m)	3.2 ± 1.69
Dimensión tumoral basal, cm. (m)	9.02 ± 4.8
Dimensión tumoral de seguimiento, cm. (m)	8.12 ± 5.26
Porcentaje de disminución de las dimensiones tumorales, %. (m)	-8.48 ± 117.15
Metabolismo tumoral de la glucosa basal, SUV _{max} . (m)	34.88 ± 24.45
Metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento, SUV _{max} . (m)	22.11 ± 20.02
Porcentaje de disminución del metabolismo tumoral de la glucosa, %. (m)	37.93 ± 41.99

POBLACIÓN CON CÁNCER DE COLON Y RECTO

Este grupo de pacientes (Tabla 2) corresponde a 8 sujetos, de los cuales 7 (87.5%) pertenecieron al sexo femenino, la edad promedio de la muestra fue de 64.12 ± 9.55 años, el peso promedio fue 61.19 ± 6.51 kilogramos, la talla promedio de la población fue 1.57 ± 0.06 metros y el índice de masa corporal promedio fue de 24.61 ± 2.64 kg/m².

El 50% (4 individuos) de las personas incluidas cursaron con alguna co-morbilidad. La mas patología más común fue hipertensión que se presentó en el 37.5% de este grupo (3 pacientes); seguida por diabetes mellitus (2 pacientes que representaron el 25%) y después por el antecedente de algún otro tipo de cáncer distinto al diagnóstico histológico, cardiopatía e hipotiroidismo (cada una presente en 1 paciente, es decir en el 12.5% de la población).

En este grupo la histopatología subdividió a los pacientes de colon y recto en adenocarcinoma moderadamente diferenciado (5 pacientes, 62.5%) y adenocarcinoma bien diferenciado (3 pacientes, 37.5%).

La mortalidad por complicaciones del cáncer de colon y recto se presentó en 3 pacientes (37.5%); en este grupo la supervivencia global de 675.12 ± 491.26 días y un tiempo libre de progresión de la enfermedad de 308.75 ± 158.03 días.

El 100% (8 sujetos) de la población tenía metástasis antes del inicio de la terapia con Bevacizumab, pero solo el 50% (4 personas) tuvieron tratamientos específicos para el diagnóstico histológico de manera previa al inicio de esta terapia biológica.

La realización del estudio ^{18}F -FDG-PET/CT basal en este grupo fue 8.25 ± 10.88 días previos antes del inicio de la terapia, y la realización del estudio de seguimiento fue 106.12 ± 45.61 días después de que se aplicara la primera dosis del anti-angiogénico, lo que crea un lapso entre estudios de 114.37 ± 47.13 días. En lo referente al tiempo transcurrido entre la administración más reciente de Bevacizumab y la realización del estudio ^{18}F -FDG-PET/CT de seguimiento la media fue de 21.57 ± 11.95 días.

En los estudios basales, se seleccionaron 3.25 ± 1.48 sitios de interés, mismos que tuvieron una dimensión tumoral basal de 8.12 ± 5.28 cm y un metabolismo tumoral de la glucosa basal de 36.66 ± 31.7 SUV_{max} . En el estudio de seguimiento por otro lado los sitios de interés seleccionados fueron 2.62 ± 1.84 , donde la dimensión tumoral de seguimiento fue de 7.61 ± 6.75 cm y el metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento fue de 21.82 ± 27.08 SUV_{max} . Al calcular los porcentajes de disminución de dimensión tumoral y metabolismo de la glucosa de seguimiento comparados con los basales, se encuentran valores de 14.65 ± 56.88 y 48.11 ± 51.31 % respectivamente.

Tabla 2 Características de los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de colon. IMC = Índice de masa corporal.

	n = 8	# (%) ó valor \pm DS
Edad, años (m)		64.12 ± 9.55
Género (Femenino)		7 (87.5)
Peso, kg (m)		61.19 ± 6.51
Talla, m (m)		1.57 ± 0.06
IMC, kg/m^2 (m)		24.61 ± 2.64
<u>Co-morbilidades</u>		4 (50)
Hipertensión		3 (37.5)
Diabetes Mellitus		2 (25)

Antecedente de otro cáncer	1 (12.5)
Cardiopatía	1 (12.5)
Hipotiroidismo	1 (12.5)
<u>Diagnostico histopatológico</u>	
Adenocarcinoma bien diferenciado de colon	3 (37.5)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de colon	5 (62.5)
Mortalidad	3 (37.5)
Tratamientos previos	
Tratamientos previos	4 (50)
Presencia de metástasis al inicio de la terapia	8 (100)
Tiempo libre de progresión, días (m)	308.75 ± 158.03
Sobrevida global, días (m)	675.12 ± 491.26
Tiempo entre estudio basal e inicio de terapia, días. (m)	8.25 ± 10.88
Tiempo entre inicio de terapia y seguimiento, días. (m)	106.12 ± 45.61
Tiempo entre la última terapia y estudio de seguimiento, días. (m)	21.57 ± 11.95
Tiempo entre estudios, días. (m)	114.37 ± 47.13
Sitios de interés basales. (m)	3.25 ± 1.48
Sitios de interés de seguimiento. (m)	2.62 ± 1.84
Dimensión tumoral basal, cm. (m)	8.12 ± 5.28
Dimensión tumoral de seguimiento, cm. (m)	7.61 ± 6.75
Porcentaje de disminución de las dimensiones tumorales, %. (m)	14.65 ± 56.88
Metabolismo tumoral de la glucosa basal, SUV _{max} . (m)	36.66 ± 31.7
Metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento, SUV _{max} . (m)	21.82 ± 27.08
Porcentaje de disminución del metabolismo tumoral de la glucosa, %. (m)	48.11 ± 51.31

POBLACIÓN CON CÁNCER DE PULMÓN

La muestra de pacientes con diagnostico histopatológico de adenocarcinoma de pulmón (100%) fue de 4 personas (Tabla 3), de los cuales el 75% (3 sujetos) fueron mujeres. La edad promedio fue de 65 ± 7.74 años, el peso promedio fue 64.9 ± 12.31 kilogramos, la talla promedio fue 1.67 ± 0.02 metros y el índice de masa corporal promedio fue de 23.28 ± 4.51 kg/m².

Únicamente 1 paciente (25%) contaba con co-morbilidad, que en este caso se trató de trombosis venosa profunda; pero en lo referente a la presencia de metástasis al inicio del estudio el 75% (3 personas) las presentó.

Es importante recalcar que no existe mortalidad en este grupo de pacientes. La supervivencia global al momento de la realización del estudio es de 324.75 ± 216 días y el tiempo libre de progresión de la enfermedad fue calculado en 284.75 ± 235.32 días.

Antes de iniciar la terapia con Bevacizumab el 75% (3 personas) ya habían recibido alguna modalidad de tratamiento o tuvieron tratamientos específicos para el diagnóstico histológico de manera previa al inicio de esta terapia biológica.

La realización del estudio ^{18}F -FDG-PET/CT basal en este grupo fue 20 ± 8.75 días previos al inicio de la terapia, y la realización del estudio de seguimiento fue 90 ± 38.66 días después de que se aplicara la primera dosis del anti-angiogénico, lo que crea un lapso entre estudios de 110 ± 32.10 días. En lo referente al tiempo transcurrido entre la administración más reciente de Bevacizumab y la realización del estudio ^{18}F -FDG-PET/CT de seguimiento la media fue de 19.75 ± 16.31 días.

En los estudios basales, se seleccionaron 4 ± 1.41 sitios de interés, mismos que tuvieron una dimensión tumoral basal de 11.35 ± 2.89 cm y un metabolismo tumoral de la glucosa basal de 37.09 ± 18.21 SUV_{max}. En el estudio de seguimiento por otro lado los sitios de interés seleccionados fueron 3.75 ± 1.25 , donde la dimensión tumoral de seguimiento fue de 8.1 ± 1.06 cm y el metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento fue de 20.73 ± 8 SUV_{max}. Al calcular los porcentajes de disminución de dimensión tumoral y metabolismo de la glucosa de seguimiento comparados con los basales, se encuentran valores de 25.26 ± 18.77 y 37.86 ± 25.57 % respectivamente.

Tabla 3. Características de los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón. IMC = Índice de masa corporal.

	n = 4	# (%) ó valor \pm DS
Edad, años (m)		65 ± 7.74
Género (Femenino)		3 (75)
Peso, kg (m)		64.9 ± 12.31
Talla, m (m)		1.67 ± 0.02
IMC, kg/m^2 (m)		23.28 ± 4.51
<u>Co-morbilidades</u>		1 (25)
Trombosis venosa profunda		1 (25)
<u>Diagnóstico histopatológico</u>		

Adenocarcinoma de pulmón	4 (100)
Mortalidad	0
Tratamientos previos	3 (75)
Presencia de metástasis al inicio de la terapia	3 (75)
Tiempo libre de progresión, días (m)	284.75 ± 235.32
Sobrevida global, días (m)	324.75 ± 216
Tiempo entre estudio basal e inicio de terapia, días. (m)	20 ± 8.75
Tiempo entre inicio de terapia y seguimiento, días. (m)	90 ± 38.66
Tiempo entre la última terapia y estudio de seguimiento, días. (m)	19.75 ± 16.31
Tiempo entre estudios, días. (m)	110 ± 32.104
Sitios de interés basales. (m)	4 ± 1.41
Sitios de interés de seguimiento. (m)	3.75 ± 1.25
Dimensión tumoral basal, cm. (m)	11.35 ± 2.89
Dimensión tumoral de seguimiento, cm. (m)	8.1 ± 1.06
Porcentaje de disminución de las dimensiones tumorales, %. (m)	25.26 ± 18.77
Metabolismo tumoral de la glucosa basal, SUV _{max} . (m)	37.09 ± 18.21
Metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento, SUV _{max} . (m)	20.73 ± 8
Porcentaje de disminución del metabolismo tumoral de la glucosa, %. (m)	37.86 ± 25.57

POBLACIÓN CON CÁNCER DE MAMA

El 100% (3 pacientes) de esta población fueron mujeres (Tabla 4), con una edad promedio de 56.33 ± 8.38 años, con una media de peso de 52.33 ± 1.15 kilogramos, con media de talla estimada en 1.54 ± 0.07 metros y el índice de masa corporal promedio fue de 22.06 ± 1.98 kg/m².

Todas las pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma ductal de mama metastásico previamente tratado con otras modalidades terapéuticas, sin embargo aunque las todas ellas presentaron positividad para receptores Her2/neu (3 personas, 100%) la positividad para receptores de estrógenos y progesterona solo se presentaron en 1 caso cada uno (33.33%) y no coincidieron en la misma paciente; es decir se presentó una paciente con Her2/neu positivo-receptores de estrógeno negativo-receptores de progesterona negativo, otra con Her2/neu positivo-receptores de estrógeno positivos-receptores de progesterona negativo, y otra con Her 2/neu positivo-receptores de estrógeno negativo-receptores de progesterona positivo.

Las co-morbilidades de este grupo fueron hipertensión, antecedente de otro cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (33.33% de presencia en este grupo); pero todas ellas en una sola paciente (33.33% de los sujetos del grupo).

La mortalidad por esta patología se presentó en el 33.33% del grupo, es decir en una paciente. En el grupo la supervivencia global al momento del estudio se calcula en 1049 ± 611 días y el tiempo libre de progresión de la enfermedad fue calculado en 715.66 ± 863.96 días.

Los estudios basales se realizaron 16.33 ± 12.66 días antes del inicio de la terapia, y la realización del estudio de seguimiento fue 124.33 ± 29.53 días posterior a la aplicación de la primera dosis de Bevacizumab, teniendo un periodo de 140.66 ± 23.07 días entre ambos estudios.

La revisión y análisis mostró 3.33 ± 1.52 sitios de interés, 8.3 ± 6.02 cm de dimensión tumoral y 27.18 ± 7.53 SUV_{max} de metabolismo tumoral de la glucosa en los estudios basales; mientras en los estudios de seguimiento existieron 4 ± 1.73 sitios de interés, 10.11 ± 5.12 cm de dimensión tumoral y 24.72 ± 11.38 SUV_{max} de metabolismo tumoral de la glucosa. Ante estos cambios se calculó -111.21 ± 250.42 % de disminución de dimensión tumoral y 10.87 ± 25.18 % de disminución en el metabolismo de la glucosa.

Tabla 4 Características de las pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama. IMC = Índice de masa corporal, EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

	N=3	# (%) ó valor \pm SD
Edad, años (m)		56.33 ± 8.38
Género (Femenino)		3 (100)
Peso, kg (m)		52.33 ± 1.15
Talla, m (m)		1.54 ± 0.07
IMC, kg/m ² (m)		22.06 ± 1.98
<u>Co-morbilidades</u>		1 (33.33)
Hipertensión		1 (33.33)
Antecedente de otro cáncer		1 (33.33)
EPOC		1 (33.33)
<u>Diagnóstico histopatológico</u>		3 (100)
<u>Carcinoma ductal</u>		1 (33.33)
Receptores de estrógeno		1 (33.33)
Receptores de progesterona		3 (100)
Receptores Her2/neu		
Mortalidad		1 (33.33)
Tratamientos previos		3 (100)
Presencia de metástasis al inicio de la terapia		3 (100)
Tiempo libre de progresión, días (m)		715.66 ± 863.96
Sobrevivencia global, días (m)		1049 ± 611
Tiempo entre estudio basal e inicio de terapia, días. (m)		16.33 ± 12.66
Tiempo entre inicio de terapia y seguimiento, días. (m)		124.33 ± 29.53
Tiempo entre estudios, días. (m)		140.66 ± 23.07

Sitios de interés basales. (m)	3.33 ± 1.52
Sitios de interés de seguimiento. (m)	4 ± 1.73
Dimensión tumoral basal, cm. (m)	8.3 ± 6.02
Dimensión tumoral de seguimiento, cm. (m)	10.11 ± 5.12
Porcentaje de disminución de las dimensiones tumorales, %. (m)	-115.21 ± 250.42
Metabolismo tumoral de la glucosa basal, SUV _{max} . (m)	27.18 ± 7.53
Metabolismo tumoral de la glucosa de seguimiento, SUV _{max} . (m)	24.72 ± 11.38
Porcentaje de disminución del metabolismo tumoral de la glucosa, %. (m)	10.87 ± 25.18

ANÁLISIS INFERENCIAL

Ante la escasa población que completo los criterios de inclusión en los grupos de cáncer de pulmón y de mama y la relativa poca población en el grupo de cáncer de colon se realizó un análisis inferencial del conjunto de los 15 pacientes.

Se realizó un análisis de estadística bi-variada (Tabla 5) para la comparación de estudio basal y de seguimiento se realizó análisis por medio de T student dependiente encontrando valores de P no significativa para el cambio de la dimensión tumoral ($p = 0.589$) y P estadísticamente significativa ($p = 0.033$) para el cambio del metabolismo tumoral de la glucosa. En el caso de la correlación entre la dimensión tumoral y el metabolismo tumoral de la glucosa se realizó análisis mediante Pearson encontrando que el significado estadístico en ambas fases del estudio fue significativo, $p = 0.008$ para el estudio basal y $p = <0.001$ para el estudio de seguimiento.

	Dimensiones tumorales, cm	Metabolismo tumoral de la glucosa, SUV _{max}	Valor de P
Basal	9.021	34.878	0.008
Seguimiento	8.244	22.112	< 0.001
Valor de P	0.589	0.033	

Tabla 5. Análisis inferencial de los 15 pacientes. Intervalo de confianza del 95%, R= 0.654 para Metabolismo tumoral de la glucosa y dimensiones tumorales basales, R=0.834 para Metabolismo tumoral de la glucosa y dimensiones tumorales de seguimiento

DISCUSIÓN

La morbilidad de cáncer a nivel mundial ha aumentado significativamente en las últimas décadas y nuestro país no es la excepción; como aun no encontramos una fórmula para evitar el desarrollo de las neoplasias, las investigaciones en el campo de la oncología se han centrado en el tratamiento de estas.

La evaluación de los pacientes oncológicos para normar las conductas terapéuticas, es algo primordial que en ocasiones se transforma en un proceso difícil y complejo. Teniendo en cuenta que el reto principal es tratar a los pacientes y no a sus enfermedades es fácilmente comprensible que como cada uno de ellos presenta características celulares y biológicas distintas las respuesta a las terapias sean variables en intensidad y eficacia.

La terapia biológica se origina en el hecho de que los procesos fisiológicos y patológicos siguen un camino común con variaciones mínimas, y que por ello se puede predecir su respuesta ante una terapia específica. Sin embargo como se menciona la respuesta varía de individuo a individuo por lo que una valoración de respuesta que demuestre efectiva, veraz y tajantemente si existe un fracaso farmacológico o no, es muy importante.

La terapia anti-angiogénica tiene por base que al disminuir el riego sanguíneo -mediante disminución de la densidad microvascular- se disminuirá la diseminación hematogena de células neoplásicas, y además se condicionará una falta de nutrientes y oxigenación que llevara irremediablemente a necrosis celular (3; 5; 6).

Aunque no todos los tumores secretan con la misma intensidad VEGF, y que se reconoce que algunos tumores logran resistencia al bloqueo anti-angiogénico por re-activación del proceso de neo-formación vascular (esto mediante otras moléculas inductoras que activan rutas alternas, y que por consecuencia logran progresión de la enfermedad), todos se ven beneficiados por la utilización de la terapia anti-angiogénica. Se ha comprobado en múltiples estudios que la inhibición de la angiogénesis tumoral aumenta el potencial terapéutico de otras terapias adyuvantes, haciéndolas más efectivas y mejor toleradas al convertir a los tumores en grupos celulares más susceptibles a la radio y quimioterapia (3; 9; 10; 11; 12; 17; 18).

Actualmente el único anti-angiogénico aprobado para su uso en humanos es el Bevacizumab (que es un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF). En general se dice que logra volver inmaduros y menos permeables los vasos sanguíneos -especialmente los neo-formados-, pero se sabe que su acción depende de múltiples factores (11; 12; 14; 15; 16; 17).

Hasta el momento este medicamento solo está aprobado en pacientes muy seleccionados en etapas clínicas muy avanzadas o de muy mal pronóstico; efectivamente se ha corroborado que existe un beneficio clínico al utilizar Bevacizumab en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y no escamoso en etapas avanzadas, y en cáncer de colon, recto y mama metastásicos (11; 15; 16; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34). Sin embargo creemos que si se logra encontrar un método que sea efectivo, precoz y no invasivo para valorar la respuesta a los anti-angiogénicos, se realizarían más estudios clínicos que eventualmente permitirán la evaluación y la consecuente utilización de

estos fármacos en muchos otros grupos de pacientes. Si esto se lograra se ampliaría el mercado y en el futuro disminuiría los costos de su venta, además si el costo de la evaluación clínica fuera menor –utilizando un único y eficaz método- se facilitaría la aprobación de los otros 6 anti-angiogénicos existentes por la FDA y por la EMA, lo que generaría un mercado más competitivo y al mismo tiempo disminuiría los costos de este tipo de terapias. Otro beneficio que se obtendría es que la realización de estudios etapa I, II y III en poblaciones de pacientes con enfermedad oncológica en etapas clínicas tempranas sería más fácil, de menor costo y probablemente se lograría disminuir la tasa de efectos secundarios y/o complicaciones, ya sea por ser pacientes con mejores condiciones clínicas o por requerir menores -pero eficientes- dosis de estos medicamentos.

Lamentablemente no existe un estudio que permita evaluar de forma no invasiva, temprana y seriada los efectos terapéuticos del bloqueo angiogénico. Se ha intentado utilizar los marcadores tumorales serológicos para el seguimiento de los pacientes y su respuesta terapéutica pero estos no son específicos; de la misma manera se pensó en realizar un análisis histopatológico de las lesiones tumorales para valorar la respuesta, pero tiene el inconveniente de la dificultad técnica para obtener muestras adecuadas y seriadas, además de que la presencia de polimorfismo y heterogeneidad celular tumoral dificultan la evaluación; otros intentos han sido la medición del decremento o aumento de células endoteliales viables en sangre periférica, de los niveles circulantes de VEGF y/o del factor de crecimiento placentario pero los estudios demuestran que su valor pronóstico es distinto para cada combinación terapéutica y para cada proceso oncológico (12; 17; 19; 20).

La modalidad para-clínica más utilizada en los últimos años para valorar respuesta terapéutica a los tratamientos oncológicos es imagenología. La limitante que se ha evidenciado es que los efectos que se logran con esta clase de terapia, no permiten una evaluación ideal mediante cambios en el tamaño tumoral -tradicionalmente evaluado mediante los criterios RECIST- pues no siempre condicionaran reducción del tamaño tumoral. Ante el predominio de los efectos citoestáticos tempranos y el poco cambio del tamaño tumoral se han valorado los estudios de cambio de flujo y permeabilidad vascular mediante espectroscopia por resonancia magnética dinámica, los cambios de permeabilidad vascular en estudios dinámicos con medición de densidades tisulares por tomografía computada, y los cambios metabólicos por daño tumoral con distintos radioisótopos para tomografía por emisión de positrones; llegando a la conclusión de que todos ellos se perfilan como buenos marcadores farmacodinámicos (6; 17; 18; 19; 20; 21).

El estudio metabólico que más comúnmente se utiliza para valorar respuesta a tratamiento, es el metabolismo de la glucosa evaluado con ^{18}F -FDG; incluso se sabe que en Estados Unidos de Norteamérica el 19% de los estudios PET se realizan con ^{18}F -FDG para valorar respuesta. En estos tiempos es reconocido que a mayor y más precoz disminución de la captación del radiotrazador posterior a la administración de quimioterapia, se precederá y predecirá la respuesta histopatológica; aunque también se reconoce que la captación basal del tumor y el tipo de terapia administrada -incluidas las alternativas- afectaran la utilidad de este estudio (4; 6; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23).

Los estudios PET con ^{18}F -FDG presentan ciertas limitaciones al valorar respuesta a terapia, por lo que se tienen que individualizar la realización del estudio según el tipo de terapia a evaluar; en el

caso de la terapia biológica aún no se decide cual es la mejor estrategia en tiempo para estas evaluaciones (19; 22). En nuestro estudio se realizó una evaluación tardía posterior a la administración de varios ciclos de Bevacizumab (105.46 ± 40.37 días entre el inicio de la terapia y realización del estudio de seguimiento) y con un tiempo promedio entre la última dosis de Bevacizumab y la realización del estudio de seguimiento de 23.66 ± 15.57 días, por lo que se considera que la evaluación fue apropiada al presentar una posibilidad muy baja de aturdimiento celular por el lapso entre la última terapia y la realización del estudio, y con suficientes tratamientos para que la disminución del flujo sanguíneo alterara de manera importante el metabolismo celular pero fuera de tiempo para que la posibilidad de un hipermetabolismo paradójico de rescate fuera mínima.

La ventaja de realizar el estudio en modalidad PET/CT, es que la correlación anatómica otorgada por el componente tomográfico mejora la localización y la evaluación metabólica. Esta correlación anatómica-metabólica facilita la diferenciación de normal y anormal y de procesos benignos y malignos (19). En nuestro estudio la modalidad combinada ^{18}F -FDG-PET/CT fue de gran ayuda, pues nos permitió una mejor evaluación de seguimiento al localizar exactamente las lesiones previamente cuantificadas y sus nuevas características, y al mismo tiempo nos permitió la diferenciación de lesiones inflamatorias/infecciosas/degenerativas de lesiones tumorales mediante sus características anatómicas.

Algunos autores han tratado de utilizar la hipertensión como un marcador de respuesta a la terapia con Bevacizumab, sin embargo aun requieren más estudios para su validación (17). En nuestra humilde muestra de 15 pacientes 6 de ellos ya contaban con alguna co-morbilidad; la hipertensión fue la más común de ellas, pero era de diagnóstico previo al inicio de la patología oncológica, por ello no se intento un análisis del desarrollo de hipertensión arterial como marcador de respuesta.

Al inicio de este trabajo de investigación se marco como objetivo principal el demostrar la utilidad del estudio ^{18}F -FDG-PET/CT en la valoración de respuesta a Bevacizumab + terapia citotóxica; mismo que se logro al comprobar la hipótesis de trabajo ("La captación del ^{18}F -FDG en los estudios PET es inversamente proporcional a la mejoría que expresan los pacientes al recibir tratamiento con Bevacizumab + terapia citotóxica") mediante un análisis de estadística bi-variada con T student dependiente, donde los resultados de $p = 0.033$ (estadísticamente significativa) para el cambio en la cuantificación del metabolismo tumoral de la glucosa en estudios basales y de seguimiento definen a este estudio como útil.

Uno de los objetivos secundarios de la realización de este trabajo de investigación era observar si existe un porcentaje de disminución en la captación de ^{18}F -FDG que sirva como punto de corte para valorar el tiempo libre de progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de colon, pulmón y mama que reciben Bevacizumab + terapia citotóxica; sin embargo la muestra de este estudio es muy pequeña y muy variada en tratamientos citotóxicos adyuvantes, es por ello que no determinamos un porcentaje de disminución pues la disminución de la cuantificación del metabolismo tumoral de la glucosa se ve afectada por esta variabilidad terapéutica. El otro objetivo secundario ("Observar si existe una correlación entre la disminución del tamaño del tumor en la tomografía computada y la disminución de actividad metabólica de la glucosa en la tomografía por emisión de positrones en los estudios de valoración de respuesta a terapia") si se evaluó y se encontró mediante un análisis bi-variado de Pearson en ambas fases del estudio ($p = 0.008$ para

estudio basal y $p = < 0.001$ para estudio de seguimiento) que al comparar la dimensión tumoral contra el metabolismo tumoral de la glucosa existe una diferencia estadísticamente significativa, especialmente en los estudios de seguimiento, por lo cual no existe correlación.

CONCLUSIONES

A pesar de que se demostró que el estudio ^{18}F -FDG-PET/CT es mucho más sensible que el estudio CT para la valoración de la respuesta al tratamiento de Bevacizumab + terapia citotóxica, y que la combinación de los estudios PET y CT mejoran y facilitan esta valoración, sabemos que la muestra de este estudio es muy pequeña por lo que esperamos que se realicen estudios prospectivos con muestras más grandes de pacientes y una mejor unificación de terapias citotóxicas acompañantes, para obtener un estudio con mayor valor estadístico y de mayor peso en la práctica clínica diaria.

Otra de las conclusiones de este estudio es que es muy importante la difusión de esta modalidad de imagen para valorar respuesta a terapias oncológicas entre los oncólogos médicos y quirúrgicos que se encargan del manejo de los individuos con cáncer, pues como se observa en la selección de los pacientes de este estudio muchos de los sujetos que se encuentran bajo esta terapia, la cual por cierto es de acceso limitado por su costo, no tienen un seguimiento por imagen en esta modalidad diagnóstica.

También creemos que aunque no nos fue posible la identificación de un punto de corte en la disminución del SUV_{max} del metabolismo de la glucosa, si es posible comentar que al igual que en la literatura a mayor disminución de este, mayor es la respuesta que presenta el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. **INEGI.** *Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido.* s.l. : INEGI, 2007. Estadísticas de mortalidad.
2. —. *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer.* s.l. : INEGI, 2009.
3. *The role of VEGF and EGFR Inhibition: Implications for Combining Anti-VEGT and Anti-EGFR Agents.* **Taberner, Josep.** 3, Barcelona, Spain : s.n., March de 2007, Molecular Cancer Reserch, Vol. 5, págs. 203-220.
4. *Clinical Role of FDG PET in Evaluation of Cancer Patients.* **Kostakoglu, Lale, Agress, Harry y Goldsmith, Stanley J.** 2, mARCH de 2003, RadioGraphics, Vol. 23, págs. 315-340.
5. Neoplasias. [aut. libro] Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar y Tucker Collins. *Patología estructural y funcional, Robbins.* 6. 2000, 8, págs. 277-347.
6. *An Introduction to PET-CT Imaging.* **Kapoor, Vibhu, McCook, Barry M. y Torok, Frank S.** 2, 2004, Radiographics, Vol. 24, págs. 523-543.
7. *Papel de la Angiogénesis en el Crecimiento Tumoral.* **Sánchez Socarrás, Violeida.** 3, 2001, Revista cubana Investigacion Biomedica, Vol. 20, págs. 223-230.
8. *Angiogénesis neoplásica.* **Khosravi Shahi, P., Del Castillo Rueda, A. y Pérez Manga, G.** Madrid : s.n., 2008, An Med Interna, Vol. 25, págs. 366-369.
9. **Carrillo de Santa Pau, Enrique.** Estudio de Neoangiogénesis y Expresión Génética Diferencial en Pacientes con Cancer de Pulmón. *Tesis Doctoral.* Madrid : Universidad Complutense de Madrid, 2007.
10. **O'Connor, Anita M.** *Review and Evaluation of Pharmacology Data, Bevacizuman (AVASTIN).* Division of Therapeutic Internal Medicine Products in the Center for Drug Evaluation and Reserch, Food and Drug Administration. 2004. STN-120585/0.
11. **Roche, Grupo.** *Monografía en linea sobre Avastin.*
12. *Direct evidence that VEGF-specific antibody bevacizuman has entivascular effects in human rectal cancer.* **Willett, Christopher G, y otros.** 2, 2004, Nat Med, Vol. 10, págs. 145-147.
13. *Interpretación básica de inmunohistoquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular.* **Jorge Buys, Diego L., Lara Torres, César O. y Ortiz Hidalgo, Carlos.** 3, Julio-Septiembre de 2007, Patología Revista Latinoamericana, Vol. 45, págs. 126-140.
14. **Mahmood, Iftekhar.** *Clinical Pharmacology and Toxicology Review, Avastin (Bevacisumab).* Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. STN-125085/0.
15. *Avastin Scientific Discussion.* European Medicines Agency. 2005.

16. *Avastin Prescribing Information*. Genentech, Inc. 2009.
17. *Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy*. **Jain, Rakesh K., y otros.** 2009, *Clinical Oncology*, Vol. 6, págs. 327-338.
18. *Monitoring Predominantly Cytostatic Treatment Response with 18F-FDG PET*. **Contractor, Kaiyumars B. y Aboagye, Eric O.** 2009, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 50, págs. 97S-105S.
19. *The role of PET in monitoring therapy*. **Hicks, Rodney J.** 5, 2005, *Cancer Imaging*, págs. 51-57.
20. *Assessing Tumor Response to Therapy*. **Weber, Wolfgang A.** 5 (Suppl), May de 2009, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 50, págs. 1S-10S.
21. *The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: until when?* **Nannini, Margherita, y otros.** 2009, *Nuclear Medicine Communications*, Vol. 30, págs. 185-187.
22. *Tumor Cell Metabolism Imaging*. **Plathow, Christian y Weber, Wolfgang A.** 6 (Suppl), June de 2008, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 49, págs. 43S-63S.
23. *Molecular Imaging Suggests Efficacy of Bevacizumab beyond the Second Line in Advanced Colorectal Cancer Patients*. **Brandi, G., y otros.** 29 de September de 2008, *Chemotherapy*, Vol. 54, págs. 421-424.
24. *Physiology and Pathophysiology of Incidental Findings Detected on FDG-PET Scintigraphy*. **Liu, Yiyang, Ghesani, Nasrin V. y Zuckier, Lionel S.** 4, July de 2010, *Seminars in Nuclear Medicine*, Vol. 40, págs. 294-315.
25. *SUV: From Silly Useless Value to Smart Uptake Value*. **Visser, Eric P., Boerman, Otto C. y Oyen, Wim J.G.** 2, February de 2002, *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 51, págs. 173-175.
26. *Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage*. **Thie, Joseph A.** 9, September de 2004, *Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 45, págs. 1431-1434.
27. *Quantitative Imaging Biomarkers in the clinical development of target therapeutics: current and future perspectives*. **O'Connor, James P.B., y otros.** August de 2008, *Lancet Oncol*, Vol. 9, págs. 766-776.
28. *Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small Cell Lung Cancer*. **Sandler, A., y otros.** 355, 2006, *The New England Journal of Medicine*, págs. 2542 - 2550.
29. *The NCCN Non-Small Cell Lung cancer clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2*. 2009.
30. **ECOG.** *Estudio ECOG E4599*. 2008.
31. *Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*. **Johnson, DH, y otros.** 11, June de 2004, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 22, págs. 2184 - 2191.

32. *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer.* **Hurtwitz, Herbert, y otros.** 23, June de 2004, the New England Journal of Medicine, Vol. 350, págs. 2335 - 2342.
33. *New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.* **Therasse, Patrick, y otros.** 3, February de 2000, Journal of the National cancer Institute, Vol. 92, págs. 205-216.
34. *Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.* **Kabbinavar, Fairouz, y otros.** 1, January de 2003, Journal of Clinical Oncology, Vol. 21, págs. 60-65.
35. *Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial.* **Kabbinavar, Fairouz F., y otros.** 16, June de 2005, Journal of Clinical Oncology, Vol. 23, págs. 3697-3705.
36. *Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer.* **Hurwitz, Herbert I., y otros.** 15, May de 2005, Journal of clinical oncology, Vol. 23, págs. 3502-3508.
37. *Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer.* **Kabbinavar, Fairouz F., y otros.** 16, June de 2005, Journal of Clinical Oncology, Vol. 23, págs. 3706-3712.
38. *Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.* **Giantonio, Bruce J., y otros.** 12, April de 2007, Journal of Clinical Oncology, Vol. 25, págs. 1539-1544.
39. *Commentary VEGF Expression by Epithelial and Stromal Cell Compartments.* **Senger, Donald R. y Van De Water, Livingston.** 1, July de 2000, American Journal of Pathology, Vol. 157.
40. *Expression of the Angiogenic Factors Vascular Endothelial Cell Growth Factor, Acidic and Basic Fibroblast Growth Factor, Tumor Growth Factor β -1, Platelet-derived Endothelial Cell Growth Factor, Placenta Growth Factor, and Pleiotrophin in Human Primary Br.* **Relf, Micheie, y otros.** March de 1997, Cancer Reserch, Vol. 57, págs. 963-969.
41. *High Tumor Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Predict Poor Response to Systemic Therapy in Advanced Breast Cancer.* **Foekens, John A., y otros.** 15 de July de 2001, Cancer Reserch, Vol. 61, págs. 5407-5414.
42. *Role of 18F-FDG PET in Assessment of Response in Non-Small Cell Lung Cancer.* **Hicks, Rodney J.** 2009, The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 50, págs. 31S-42S.
43. *Response to Therapy in Breast Cancer.* **Avril, Norbert, Sassen, Stefanie y Roylance, Rebecca.** Suppl, 2009, Journal of Nuclear Medicine, Vol. 50, págs. 55S - 63S.

44. *The Metabolism of Tumors in the Body*. **Warburg, Otto, Wind, Franz y Negelein, Erwin**. 7 de March de 1927, *The Journal of General Physiology*, págs. 519-530.

45. *Causes and Consequences of Increased Glucose Metabolism of Cancers*. **Gillies, Robert J., Robey, Ian y Gatenby, Robert A.** 6 (Suppl), June de 2008, *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 49, págs. 24S-42S.

ANEXOS

Anexo 1 hoja de recolección.

Hoja de Recolección

Paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Talla: _____

Co-Morbilidades: _____

Diagnóstico histopatológico: _____ Metástasis: _____

Fecha de inicio de Bevacizumab: _____ Fecha de Progresión: _____

Fecha de defunción: _____

Tratamientos Previos: _____

Terapia Actual: _____

Estudio Basal

Fecha: _____

Sitios de interés: _____

Dimensión tumoral de sitios de interés: _____

Metabolismo tumoral de sitios de interés: _____

Estudio de Seguimiento

Fecha: _____ Fecha de última dosis de Bevacizumab: _____

Sitios de interés: _____

Dimensión tumoral de sitios de interés: _____

Metabolismo tumoral de sitios de interés: _____

