

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina da UFMG

**¹⁸F-FDG PET/TC NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA
TERAPÊUTICA À QUIMIO-RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES
COM CÂNCER DE RETO**

THEARA CENDI FAGUNDES

Belo Horizonte

2014

THEARA CENDI FAGUNDES

**¹⁸F-FDG PET/TC NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA
TERAPÊUTICA À QUIMIO-RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES
COM CÂNCER DE RETO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Henrique
Mamede Lewer

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2014**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor:

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora:

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação:

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa:

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação:

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Coordenador Pós-Graduação Medicina Molecular:

Prof. Luiz Armando Cunha De Marco

Subcoordenadora Pós-Graduação Medicina Molecular:

Profa. Débora Marques de Miranda

Colegiado:

Profa. Carolina Cavaliéri Gomes

Prof. Marco Aurélio Romano Silva

Prof. Maria Marta Sarquis Soares

DEDICATÓRIA

Ao meu querido Deus Eterno por me capacitar e permitir mais esta
realização.

“Tu, Senhor e Deus nosso, és digno de receber a glória, a honra e o
poder, porque criaste todas as coisas, e por tua vontade elas existem e
foram criadas.”
Apocalipse 4:11

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Marcelo Mamede, pela oportunidade, paciência, sinceridade e incentivo nesta trajetória.

À equipe de Cancerologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, por acreditarem na relevância deste trabalho e pela colaboração indispensável.

Aos funcionários do Ambulatório Borges da Costa, por tornarem a execução desta pesquisa possível.

À equipe da Coloproctologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, por apoiar a realização desta pesquisa e por contribuir efetivamente na coleta de dados.

À equipe de radioterapia do Hospital Luxemburgo, em especial ao Dr. Arnaldo Mafra, pela excelência na condução do tratamento radioterápico dos pacientes.

Ao Prof. Eduardo Paulino, por cordialmente ter realizado a revisão das lâminas.

Aos pacientes que gentilmente concordaram em participar desta pesquisa.

À minha mãe Clemilda, por me amar incondicionalmente e ter oferecido o suporte que eu precisava.

Ao meu irmão Thiago, por estar sempre torcendo por mim.

RESUMO

O câncer de reto é uma neoplasia de importância mundial e estimativas brasileiras preveem para 2014, 32.600 novos casos de câncer colorretal, sendo 15.070 em homens e 17.530 em mulheres. Atualmente o tratamento padrão para câncer de reto médio e distal localmente avançado compreende modalidade combinada de quimioterapia concomitante a radioterapia e cirurgia radical após cerca de seis a oito semanas. A capacidade de prever pacientes respondedores dos não respondedores à quimioirradiação pré-operatória no câncer de reto por métodos de imagem convencionais (tomografia computadorizada, ultrassom, ressonância magnética) isoladamente ou em combinação é tarefa difícil previamente à análise histopatológica da peça cirúrgica. O uso de ¹⁸F-FDG tem sido proposto em estudos a nível mundial com a finalidade de avaliar resposta de forma não invasiva por meio de análise anatômica e molecular. O presente estudo pretende analisar a incorporação dessa nova tecnologia na avaliação de resposta de pacientes com câncer de reto submetidos à quimioirradiação neoadjuvante na realidade brasileira. A amostra foi constituída por pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de reto estadio II e III que realizaram o exame ¹⁸F-FDG PET/TC no Centro de Tecnologia em Medicina Molecular da UFMG no período de março de 2012 a novembro de 2013, encaminhados do ambulatório de Coloproctologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Dos 23 pacientes identificados, após avaliação de critérios de inclusão foram analisados 17 pacientes. Os resultados evidenciaram diferenças significativas das variáveis SUV_{med2} ($p=0.012$) e SUV_{max2} ($p=0.009$) entre os pacientes respondedores (Dworak 3 e 4) dos não respondedores. Considerando apenas pacientes com resposta patológica completa (Dworak 4) e através da análise das curvas ROC, as seguintes variáveis demonstraram poder preditor da resposta patológica: $\% \Delta SUV_{med}$ com AUC= 0,896 , IC: 0,642 a 0,991, $p=0,0001$, como ponto de referência em 68,8 e 83,3% de sensibilidade e 100% de especificidade; $\% \Delta SUV_{max}$ com AUC=0,923, IC:0,688 A 0,996, $p=0,0001$, com ponto de referência em 68,8 e 84,6% de sensibilidade e 100% de especificidade; $\% \Delta TLG$ com AUC=0,788, IC:0,527 a 0,945, $p=0,03$, com ponto de referência em 85,1% e 61,5% de sensibilidade e

100% de especificidade. Apesar da confiabilidade dos resultados evidenciados no presente estudo, ainda não é possível deixar de oferecer cirurgia radical a pacientes respondedores ao ¹⁸F-FDG PET/CT.

Palavras chave: câncer de reto, quimio-radioterapia neoadjuvante, tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada (PET/CT), fluorodesoxiglicose F18 (¹⁸F-FDG).

ABSTRACT

Rectal cancer is a neoplasm disease of global importance and Brazilian estimates for 2014, 32,600 new cases of colorectal cancer, of these 15,070 in men and 17,530 in women. Nowadays the standard treatment for locally advanced mid and low rectal cancer comprises combined modality with chemotherapy and radiotherapy and radical surgery after six to eight weeks. The ability to predict responders from non-responders to preoperative chemoradiation in rectal cancer by conventional imaging (CT, ultrasound, MR) alone or in combination is a difficult task before the histopathological analysis of the surgical specimen. The use of ¹⁸F-FDG PET/CT has been proposed in studies worldwide for the purpose of assessing response noninvasively through anatomical and molecular analysis. This study aimed to analyze the incorporation of this new technology ¹⁸F-FDG PET / CT and its impact on response evaluation of patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation in the Brazilian reality. The sample consisted of patients with stage II and III rectal cancer that underwent ¹⁸F-FDG PET/CT examination at UFMG Center for Technology in Molecular Medicine from March 2012 to November 2013 whom were referred from Colorectal and Oncology ambulatory from Hospital das Clínicas. Among 23 patients, after identifying the inclusion criteria, 17 patients were analyzed. Significant differences were observed between responders (Dworak 3 and 4) and non-responders for SUVmed2 ($p = 0.012$) and SUVmax2 ($p = 0.009$). Considering only patients with pathologic complete response and applying ROC analysis, the following variables showed significant results: Δ SUVmed with AUC = 0.896, CI was found: 0642-0991, $p = 0.0001$, with the benchmark in 68.8 with 83.3% sensitivity and 100% specificity; Δ SUVmax response with AUC = 0.923, CI: 0688-0996, $p = 0.0001$, with the benchmark in 68.8 with 84.6% sensitivity and 100% specificity; Δ TLG with AUC = 0.788, CI: 0527-0945, $p = 0.03$, with reference point at 85.1% with 61.5% sensitivity and 100% specificity. Regardless the reability of these results, we still can't restrict offering radical surgery to patients with response to ¹⁸F-FDG PET/CT images.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation, positron emission tomography and computed tomography (PET/CT), fluorodeoxyglucose F18 (¹⁸F-FDG).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Commission on Cancer</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CDTN	Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
CEA	Antígeno Carcinoembriogênico
CTMM	Centro de Tecnologia em Medicina Molecular
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP - UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CCR	Câncer Colorretal
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
%ΔVM	Percentagem de diferença entre volume metabólico pré e pós-terapia
ΔSUV	Variação entre SUV pré e pós-terapia
%ΔSUV _{max}	Percentagem de diferença entre SUVmax pré e pós-terapia
ΔSUV _{med40%}	Variação entre SUVmed a 40% pré e pós-terapia
%ΔSUV _{med}	Percentagem de diferença entre SUVmed pré e pós-terapia
%ΔTLG	Percentagem da diferença entre glicólise total da lesão pré e pós-terapia
ΔTLG _{40%}	Variação entre glicólise total da lesão a 40% pré e pós-terapia
ΔVol _{40%}	Variação entre volume de lesão a 40% pré e pós-terapia
¹⁸ F-DOPA	¹⁸ F-dihidroxifenilalanina
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FDG	Fluorodesoxiglicose
¹⁸ F-FDG	Fluorodesoxiglicose marcada com Flúor-18
¹⁸ F, ¹³ N e ⁸² Rb	Isótopos radioativos emissores de pósitrons
FH	Fumarato hidratase
Fmed	Captação média do fígado
FM-UFMG	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
GLUT1	Transportadores de glicose tipo 1

GR	Grau de Regressão
HK2	Hexoquinase 2
IC	Intervalo de Confiança
IDH1	Isocitrato desidrogenase 1
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IR	Índice de Resposta
keV	Medida de energia
LN	Linfonodos
LDH	Desidrogenase láctica
M0	Ausência de metástases
M1	Presença de metástases
M1a	Metástases localizadas
M1b	Metástases à distância
Mean 40	Valor da captação do ¹⁸ F-FDG da lesão com 40%
N	Estadiamento linfonodal
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
pCR	Resposta Patológica Completa
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PET/TC	Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada
PKM2	Piruvato quinase 2
RCpath	Royal College of Pathologists
RCRG	Rectal Cancer Regression Grade
RM	Ressonância Magnética
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
RR	Razão de Risco
RV	Resposta visual
SDH	Succinato desidrogenase
SUS	Sistema Único de Saúde
SUV	Valor de captação padronizado (standardized uptake value)
SUV ₁	Valor de captação padronizado pré-terapia

SUV ₂	Valor de captação padronizado pós-terapia
SUV _{max}	Valor de captação padronizado máximo
SUV _{max1}	Valor de captação padronizado máximo pré-terapia
SUV _{max2}	Valor de captação padronizado máximo pós-terapia
SUV _{med} 40%	Valor de captação padronizado médio a 40%
SUV _{med1} 40%	Valor de captação padronizado médio a 40% pré-terapia
SUV _{med2} 40%	Valor de captação padronizado médio a 40% pós-terapia
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLG	Glicólise total da lesão (TLG=VM x SUV _{med})
TLG _{40%}	Glicólise total da lesão a 40%
TNM	Tumor-nódulo-metástase
TRG	Grau de Regressão Tumoral
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
US	Ultrassom
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VM	Volume Metabólico
Vol _{40%}	Volume da lesão a 40%

LISTA DE FIGURAS

		Página
FIGURA 1	Aparelho PET/CT do CTMM.	58
FIGURA 2	SUV _{max} entre PET pré- vs. pós-neoadjuvância.	62
FIGURA 3	TLG _{40%} entre PET pré- vs. pós-neoadjuvância.	62
FIGURA 4	SUV _{med40%} pré vs. pós-neoadjuvância.	63
FIGURA 5	Vol _{40%} entre PET pré- vs. pós-neoadjuvância.	63
FIGURA 6	SUV _{max2} entre respondedores (Dworak 3 e 4) vs. não-respondedores (Dworak 0-2).	64
FIGURA 7	SUV _{med2_40%} entre pacientes respondedores (Dworak 3 e 4) vs. não-respondedores (Dworak 0-2).	65
FIGURA 8	Curvas ROC com os parâmetros %ΔVol _{40%} , %ΔTLG _{40%} , %ΔSUV _{max} e %ΔSUV _{med40%} considerando respondedores Dworak 3 e 4.	66
FIGURA 9	%ΔSUV _{max} entre respondedores (Dworak 4) vs. não-respondedores (Dworak 0-3)	67
FIGURA 10	%ΔSUV _{med_40%} considerando respondedores pacientes Dworak 4.	67
FIGURA 11	SUV _{max2} entre respondedores (Dworak 4) vs. não-Respondedores (Dworak 0-3).	68
FIGURA 12	SUV _{med2_40%} entre pacientes respondedores (Dworak 4) e não-respondedores (Dworak 0-3).	68
FIGURA 13	Curvas ROC com os parâmetros %ΔVol _{40%} , %ΔTLG _{40%} , %ΔSUV _{max} e %ΔSUV _{med40%} considerando respondedores (Dworak 4).	69
FIGURA 14	Imagens de ¹⁸ F-FDG PET/CT de paciente com câncer de reto respondedor à quimioirradiação.	71
FIGURA 15	Imagens de ¹⁸ F-FDG PET/CT de paciente com câncer de reto não respondedor à quimioirradiação.	71
FIGURA 16	Imagens de ¹⁸ F-FDG PET/CT de paciente com câncer de reto com impacto no estadiamento inicial.	72

LISTA DE TABELAS

		Página
TABELA 1	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma.	19
TABELA 2	Graduação do adenocarcinoma colorretal.	21
TABELA 3	Definições de T, N e M do câncer colorretal.	27
TABELA 4	Estadiamento anatômico / Grupos prognósticos.	28
TABELA 5	Fatores de mau prognóstico no CCR não metastático.	29
TABELA 6	Fatores de mau prognóstico no CCR metastático.	30
TABELA 7	Resumo dos sistemas comumente usados para acessar regressão patológica retal.	44
TABELA 8	Perfil populacional dos pacientes com câncer de reto.	61
TABELA 9	Avaliação de resposta patológica após neoadjuvância nos pacientes com câncer de reto.	64
TABELA 10	Resultado final das variáveis de PET.	70
TABELA 11	Resultado final das análises ROC.	70

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Epidemiologia	17
1.2 Anatomia do Reto	19
1.3 Fatores de Risco	20
1.4 Tipos Histológicos	20
1.4.1 Subtipos de Carcinomas	22
1.5 Diagnóstico	23
1.6 Estadiamento	25
1.6.1 Fatores Prognósticos	28
1.6.2 Tomografia Computadorizada	30
1.6.3 Ressonância Magnética	31
1.7 Tomografia por Emissão de Pósitrons	34
1.7.1 Tecnologia PET/CT	34
1.7.2 ¹⁸ F-FDG PET/CT	35
1.7.3 Aplicações do ¹⁸ F-FDG PET/CT no Câncer Colorretal	37
1.8 Tratamento do Câncer de Reto	39
1.8.1 Terapia Neoadjuvante	39
1.8.2 Tratamento Cirúrgico	41
1.9 Avaliação de Resposta Terapêutica	43
1.9.1 Avaliação pela Patologia	43
1.9.2 Avaliação pelo ¹⁸ F-FDG PET/CT	44
2 OBJETIVO	55
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	56
3.1 Aspectos Éticos	56
3.2 Sujeito	56
3.3 Centro de Tecnologia em Medicina Molecular	57
3.4 Coleta de Dados	58
3.5 Realização e Interpretação das Imagens	58

4	RESULTADOS	61
5	DISCUSSÃO	73
6	CONCLUSÃO	77
7	REFERÊNCIAS	78
8	ANEXOS	86
8.1	ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	86
8.2	ANEXO B - Parecer COEP	91
8.3	ANEXO C- Ata de Defesa	94
8.4	ANEXO D- Declaração de Aprovação	95

1- INTRODUÇÃO

1.1- Epidemiologia

Câncer é um termo genérico que designa um amplo grupo de enfermidades também conhecidos por tumores malignos ou neoplasias malignas. Uma característica do câncer é a proliferação desordenada de células anormais que se estendem além dos limites habituais, podendo invadir tecidos adjacentes ou disseminarem para outros órgãos (metástases). As metástases são a principal causa de morte por câncer (ROBBINS, 2010).

O câncer apresenta relevância significativa no perfil epidemiológico mundial e nacional, devido à sua elevada incidência e à alta taxa de mortalidade. O conhecimento mais aprofundado sobre essa doença permite estabelecer prioridades e direcionar recursos para a modificação positiva desse cenário. As ações preventivas ocupam um papel relevante nesse processo. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) serão 576.580 novos casos de câncer para 2014 (INCA, 2014).

Estatísticas da GLOBOCAN de 2012, mostram que no mundo todo ocorreram 14,1 milhões de novos casos de cânceres, excluindo pele não melanoma, sendo 8,2 milhões de mortes por câncer e 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer (dentro de cinco anos do diagnóstico). Nas regiões menos desenvolvidas foram contabilizadas 57,8% (8 milhões) de novos casos de câncer, 65% (5,3 milhões) de mortes por câncer e a prevalência foi de 48% (15,6 milhões) casos de câncer. De uma forma geral, a incidência da taxa de cânceres é 25% maior em homens que mulheres, com taxas de 205 e 165 por 100.000 respectivamente (GLOBOCAN, 2012).

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comum em homens (746.000 casos, 10% do total) e o segundo em mulheres (614.000 casos, 9,2% do total) no mundo todo. Cerca de 55% dos casos ocorrem em regiões mais desenvolvidas. Há extensa variação global em incidência por todo o mundo e padrões geográficos são muito similares em homens e mulheres: taxas de incidência variam dez vezes em ambos os sexos em todo o mundo, sendo as

taxas mais altas estimadas na Austrália/Nova Zelândia (44,8 e 32,2 por 100.000 em homens e mulheres respectivamente), e menores na África Ocidental (4,5 e 3,8 por 100.000) (GLOBOCAN, 2012).

A mortalidade é baixa (694.000 mortes, 8,5% do total) com a maioria das mortes (52%) ocorrendo em regiões menos desenvolvidas do mundo, refletindo uma menor sobrevida nestas regiões. Há menor variabilidade em taxas de mortalidade no mundo todo (seis vezes em homens, quatro vezes em mulheres), com as maiores taxas de mortalidade em ambos os sexos em Europa Central e Oriental (20,3 por 100.000 homens e 11,7 por 100.000 mulheres), e a menor taxa na África Ocidental (3,5 e 3,0, respectivamente) (GLOBOCAN, 2012).

Nos Estados Unidos da América, o CCR é o quarto câncer mais frequentemente diagnosticado e a segunda causa de morte por cânceres. Em 2013, foi estimada a ocorrência de 40.340 novos casos de câncer de reto nos EUA (23.590 casos em homens e 16.750 em mulheres). Durante o mesmo ano, foi estimado que 50.830 pessoas fossem morrer de câncer de cólon e reto combinados (SIEGEL et al., 2013). Apesar dessas estatísticas, a incidência de câncer de cólon e reto por 100.000 pessoas decresceu de 60,5 em 1976 para 46,4 em 2005 (CHENG et al., 2011). A mortalidade de câncer colorretal decresceu mais de 35% de 1990 para 2007 possivelmente devido ao diagnóstico precoce por rastreamento e melhores modalidades de tratamento (SIEGEL et al, 2011).

Segundo o INCA (2014), a estimativa nacional para 2014 prevê 32.600 novos casos de CCR, sendo 15.070 em homens e 17.530 em mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CCR é o terceiro mais frequente em homens e o segundo mais frequente em mulheres (Tabela 1) (INCA, 2014).

O risco de câncer de reto aumenta com a idade. A idade média do diagnóstico é de 70 anos (GLIMELIUS et al, 2013).

TABELA 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma.

Localização primária	casos	%	Homens	Mulheres	Localização primária	casos	%
Próstata	68.800	22,8%			Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%			Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%			Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%			Leucemias	4.320	1,6%

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2014

1.2- Anatomia do Reto

A divisão anatômica do reto é feita em três regiões a partir da borda anal, sendo o reto classificado como reto distal até 3-6 cm da borda anal, reto médio 5-6 a 8-10 cm da borda anal e reto proximal 8-10 a 12-15 cm da borda anal. Tal divisão deve considerar que a porção retroperitoneal do intestino grosso atinja a localização de 12 cm da borda anal (DE VITA et al, 2011).

Esta distinção anatômica é importante, pois o câncer de reto proximal pode ser considerado como parte do câncer do cólon: compartilha comportamento biológico semelhante podendo ser submetido à mesma estratégia terapêutica (em 80% dos casos é tratado radicalmente por cirurgia no momento do diagnóstico com ressecção da porção intestinal acometida, recorrência loco regional é mais rara; e usualmente se dissemina para locais distantes como linfonodos, fígado e pulmão).

O câncer de reto médio e distal inclui a neoplasia de região extra-peritoneal do reto. Em geral, ele recorre no local da lesão primária em 5% dos casos no período de 5 anos, quando feito excisão total do mesorreto (MAC FARLANE et al, 1993).

O câncer de reto médio e distal de tamanho tumoral T3 (tumor que invade através da muscular própria até os tecidos pericólicas), ou T4 (tumor que penetra até a superfície do peritônio visceral ou invade diretamente ou adere

a outros órgãos ou estruturas) ou que apresenta linfonodo positivo é definido como câncer de reto localmente avançado. O tratamento de quimio-radioterapia neoadjuvante nestes casos é útil para promover redução tumoral (GRASSETTO et al, 2011).

1.3- Fatores de Risco

A maioria dos casos de CCR é esporádica. Os fatores de risco incluem aumento da idade, pólipos colônicos ou CCR prévio e fatores ambientais (ex. dieta rica em carne vermelha e/ou gordura, baixa ingestão de fibra, obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus, tabagismo, e alto consumo de álcool). As doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerativa e doença de Crohn) contribuem para o aumento da incidência de CCR seu risco aumenta com a duração da doença (2% em 10 anos e 18% em 30 anos) além da gravidade e extensão da inflamação (CUNNINGHAM et al, 2010).

Nas síndromes hereditárias, a frequência é a seguinte: 1) síndrome de Lynch, também conhecida como câncer colorretal não polipoide, presente em cerca de um a cada 300 pessoas com câncer colorretal; 2) polipose adenomatosa familiar, bem menos frequente, ocorre em um a cada 7.000 pessoas com câncer colorretal; 3) polipose associada ao gene MYH ocorre em um a cada 18.000 indivíduos com câncer colorretal (CUNNINGHAM et al, 2010). A síndrome de polipose associada ao gene MYH, trata-se de uma síndrome recém-diagnosticada, autossômica recessiva, causada por mutações bialélicas no gene MYH. Quando a mutação está presente em duas cópias, há um risco significativamente aumentado de polipose, câncer colorretal, pólipos de trato gastrointestinal superior e características adicionais comumente vistas nas síndrome de polipose adenomatosa familiar (GOODENBERGER, 2011).

1.4- Tipos Histológicos

As neoplasias mais comuns do intestino grosso são os adenomas. Neoplasias epiteliais malignas do intestino grosso podem ser primárias ou, menos

comumente metastáticas. Embora haja evidência clínica, morfológica e genética abundante para sugerir que as neoplasias epiteliais malignas representem um grupo heterogêneo de tumor, a maioria dos clínicos consideram estas neoplasias conjuntamente como “carcinoma colorretal”. Cerca de 85% dos carcinomas colorretais são tipicamente adenocarcinomas (GOLDBLUM;ODZE,2009).

Adenocarcinomas são o tipo histológico mais comum de neoplasias do intestino grosso. Usualmente são moderadamente diferenciados. A graduação tumoral é uma das variáveis patológicas mais extensamente utilizadas, mas é também algo difícil de definir acuradamente. Há constante controvérsia se o grau tumoral é uma variável prognóstica independente, embora a maioria dos estudos mostre que este seja o caso, particularmente quando um sistema de dois níveis (baixo e alto grau) é usado. A graduação é baseada na proporção de glândulas que compõem o tumor, relativamente áreas que são sólidas ou compostas de ninhos ou cordões de células sem o lúmen. Tipicamente o sistema de graduação mais comumente utilizado é o da *Organização Mundial de Saúde* (OMS) e o da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Com este sistema de graduação, aproximadamente 10% dos adenocarcinomas são bem diferenciados, 70% são moderadamente diferenciados e 20% são pouco diferenciados (GOLDBLUM; ODZE, 2009). A Tabela 2 descreve as graduações das neoplasias colorretais.

Tabela 2- Graduação do adenocarcinoma colorretal

Grau	Nomeclatura Descritiva	Critério	Recomendação AJCC
GX	Grau não pode ser avaliado		
G1	Bem diferenciado	>95 % de glândulas formadas. Maioria (>75%) das glândulas são regulares. Ausência de componente nuclear de alto-grau.	Baixo grau
G2	Moderadamente diferenciado	50-95% de formação glandular.	Baixo grau

G3	Pouco diferenciado	<50% de formação glandular.	Alto grau
G4	Indiferenciado	Ausência de formação glandular aparente.	Alto grau

Fonte: GOLDBLUM;ODZE,2009

1.4.1 Subtipos de Carcinomas

Adenocarcinoma mucinoso é definido pela OMS como tumor mucinoso com grau de mucina extracelular (tumor composto por $\geq 50\%$ de mucina). O termo adenocarcinoma com característica mucinoso ou diferenciação mucinoso é frequentemente usado para descrever tumor com componente mucinoso significativo ($>10\%$, ou $<50\%$). A maioria dos adenocarcinomas mucinosos contém ao menos revestimento com epiteliação parcial, ou mostra apenas uma porção de mucina flutuante no epitélio. Um número variável de células em anel de sinete pode ser visto. Quando mais de 50% do tumor é composto por células em anel de sinete, o tumor é mais bem classificado como “carcinoma com célula em anel de sinete” (ou adenocarcinoma com células tipo anel de sinete), mesmo quando mais de 50% do tumor é composto por mucina extracelular). Adenocarcinomas mucinosos representam aproximadamente 10% de todos os cânceres colônicos. Eles são mais comuns em indivíduos jovens e pacientes com síndrome de Lynch e normalmente se apresentam em estadios mais avançados (GOLDBLUM; ODZE, 2009).

Adenocarcinoma com células em anel de sinete é definido como um tumor composto por pelo menos 50% de células em anel de sinete. Para fins de classificação, esta característica supera a presença de quantidade extracelular de mucina. Este tumor representa cerca de 0,5% a 1% de todos os carcinomas colorretais. Eles são um pouco mais comuns em homens (razão homem: mulher 1,3: 1) e ocorrem em uma idade mais nova (média 63,5 anos). Assim como o carcinoma mucinoso, carcinomas em anel de sinete são encontrados mais frequentemente em estadios avançados. Cerca de 80% dos pacientes apresentam doença estadios III ou IV ao diagnóstico (GOLDBLUM; ODZE, 2009).

O termo carcinoma indiferenciado é essencialmente restrito a cânceres que contêm evidência de diferenciação epitelial, mas sem formação glandular óbvia. Alguns autores aceitam o termo para tumores com pequeno componente de formação glandular (<5%). Assim, a maioria dos tumores indiferenciados provavelmente representa um adenocarcinoma pobremente diferenciado. Cânceres indiferenciados tendem a ser volumosos, possuindo o maior grau de celularidade e relativa perda de desmoplasia, mostrando extensa necrose (GOLDBLUM; ODZE, 2009).

Carcinoma medular é um subtipo de CCR apenas recentemente reconhecido pela OMS. Ele é composto por camadas de células poligonais com núcleo vesicular, nucléolo proeminente e citoplasma abundante, associado com resposta linfocítica infiltrativa marcante. Células tumorais podem ter arquitetura organoide ou trabecular e apresentar produção focal de mucina. Esses tumores são mais comuns em mulheres e frequentemente ocorrem no cecum e cólon proximal. Outros subtipos raros são carcinoma com metaplasia escamosa (adenocantoma), carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma sarcomatóide e outros (GOLDBLUM; ODZE, 2009).

1.5- Diagnóstico

Os principais sintomas do câncer de reto incluem sangramento retal, alteração no hábito intestinal, diarreia ou incontinência fecal e tenesmo. Com o crescimento tumoral e progressivo aumento da parede intestinal, o calibre das fezes diminui e ocorre constipação, podendo evoluir para obstrução intestinal. Pode ser observado uma massa na região do reto e dor local. (FENOGLIO-PREISER et al, 2008).

O diagnóstico de câncer de reto é feito baseado em resultados de biópsia tumoral colhida por colonoscopia ou retossigmoidoscopia (CUNNINGHAM, 2010).

Estratégias de prevenção de CCR se enquadram em três grandes categorias: na identificação e remoção de lesões iniciais precursoras,

modificações dietéticas e quimioprevenção. A prevenção da doença recai em modalidades primárias e secundárias. Prevenção primária é definida como intervenção ativa antes que a doença ocorra. A segunda forma de prevenção é chamada de prevenção secundária, que envolve a detecção da doença antes que se torne sintomática e intervenção para prevenir manifestações clínicas da doença, como a remoção de um adenoma colônico para prevenir progressão para adenocarcinoma. A fim de aumentar a sobrevida no CCR, maiores esforços devem ser feitos para prevenção primária, assim como detecção precoce e remoção de lesões pré-malignas e malignas. Tendo em vista que estudos epidemiológicos, modelos animais e bioquímica sugerem que dietas ricas em caloria e gordura e pobre em fibras, vegetais e micronutrientes são associadas ao aumento da incidência de CCR, uma medida primária para prevenção se enquadra em educação dietética e modificação de dieta. Apesar de não haver dados suficientes de eficácia de quimioprevenção, maior atenção deve ser focada nessa possibilidade de prevenção precoce de neoplasia colorretal (FENOGLIO-PREISER, et al, 2008).

Segundo o *Center for Diseases Control and Prevention (CDC)*, que segue as diretrizes do *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*, rastreamento para homens e mulheres com risco habitual de CCR deve ser iniciado aos 50 anos e realizado até 75 anos, por qualquer dos seguintes três regimes: 1) pesquisa de sangue oculto fecal de alta sensibilidade anual, 2) retossigmoidoscopia a cada cinco anos combinada com pesquisa de sangue oculto fecal de alta sensibilidade a cada 3 anos) ou colonoscopia de rastreamento a cada dez anos (CDC, 2012).

Nos pacientes com síndrome de *Lynch*, portadores da mutação MLH1/MSH2, colonoscopia deve ser realizada a cada 1-2 anos começando na idade de 20 a 25 anos. Naqueles com mutação MSH6, colonoscopia deve ser realizada a cada 1-2 anos iniciando na idade de 30 anos. Na síndrome polipoide associada ao MYH, a colonoscopia deve ser realizada a cada 3-5 anos, começando na idade de 25-30 anos, sendo que a frequência da colonoscopia poderá aumentar uma vez que pólipos são detectados (GOODENBEGGER, 2011).

1.6- Estadiamento

O estadiamento adequado é o melhor indicador de prognóstico em pacientes com câncer de reto. O estadiamento clínico e com métodos de imagem é a base para indicação de quimioirradiação neoadjuvante. Desta forma, o estadiamento acurado é extremamente importante, tanto para o manejo, quanto para o prognóstico (DE VITA et al, 2011).

O estadiamento pré-operatório de um câncer colorretal recém-diagnosticado inclui exame físico minucioso, colonoscopia completa para excluir tumor metacrônico e síndromes polipoides, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve para excluir doença metastática. O uso de rotina de PET com ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glicose (¹⁸F-FDG-PET) não é recomendado ao diagnóstico para estadiamento. Em pacientes com câncer de reto, avaliação da extensão tumoral é essencial para tratamento otimizado. A ressonância magnética (RM) de alta resolução pode acuradamente medir a disseminação do tumor no mesorreto e avaliar a margem de ressecção circunferencial entre a borda tumoral e a fascia retal. A medida da profundidade de invasão na parede intestinal com ultrassom (US) endorretal é particularmente útil para câncer de reto inicial (CUNNINGHAM et al, 2010) (DE VITA et al, 2011).

Comparação entre os exames de US endorretal, RM e tomografia computadorizada (TC) para avaliação de câncer de reto e linfonodos foi feita por meta-análise constatando os seguintes achados: 1) para análise de invasão da muscular própria, US e RM têm sensibilidade similar, enquanto a especificidade do US {86% [95% intervalo de confiança (IC): 80,90]} foi significativamente maior que da RM [69% (95% CI:52,82)] ($p<0,05$); 2) para avaliar invasão perirretal, a sensibilidade do US [90%(95% IC:52,82)] mostrou-se significativamente mais alta que da TC [79%(95% CI:74,84)] ($p<0,001$) e da RM [82%(95% IC:74,87)] ($p<0,003$), com especificidades comparáveis; 3) para invasão de órgão adjacente e envolvimento linfonodal, especificidades foram comparáveis; 4) curva *Receiver Operator Characteristic* (ROC) para invasão de tecido perirretal por US, TC e RM foram comparáveis, com melhor acurácia diagnóstica do US que TC e RM; e 5) para envolvimento linfonodal, os resultados foram comparáveis, com baixo valor

de sensibilidade, sendo que o US foi usado para avaliar apenas linfonodos perirretais e mesorretais, enquanto TC e RM também foram usados para avaliar linfonodos ilíacos, mesentéricos e retroperitoneais. Curva ROC para envolvimento linfonodal não mostrou diferença em acurácia (BIPAT, 2004).

O sistema atual de estadiamento para câncer de reto segue o TNM da sétima edição do manual do estadiamento de câncer da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (TABELAS 3 e 4). Muitas mudanças no estadiamento de câncer colorretal foram feitas na sétima edição. Por exemplo, baseado nos novos dados prognósticos, lesões T4 agora têm sido subdivididas em T4a (tumor penetra até a superfície visceral do peritônio) e T4b (tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos ou estruturas). Outra mudança é a subdivisão de N1 em N1a (metástase em um linfonodo), N1b (metástase em 2 a 3 linfonodos) e N1c (ausência de metástase regional linfonodal, mas depósito tumoral na subserosa, mesentério, ou tecidos não peritonizados pericólicos ou perirretais); e N2 em N2a (metástases em 4 a 6 linfonodos) e N2b (metástase em 7 ou mais linfonodos). Estas subdivisões refletem novos dados evidenciados onde o número de linfonodos envolvidos influencia o prognóstico e novos dados de valor prognóstico de depósitos tumorais com drenagem linfática da área do tumor primário (EDGE et al, 2010).

Os prefixos “p” e “yp” usados no estadiamento TNM denotam estadiamento patológico e estadiamento patológico seguindo terapia neoadjuvante, respectivamente. As classificações Dukes e AstlerColler modificada (Mac) não são mais utilizadas (EDGE et al, 2010).

Tabela 3 - Definições de T, N e M do câncer colorretal

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade através da muscular própria até tecidos pericólicas
T4a	Tumor penetra até a superfície do peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos ou estruturas
Linfonodos Regionais(N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais com metástases
N1	Metástase em 1-3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em um linfonodo regional
N1b	Metástase em 2-3 linfonodos regionais
N1c	Depósito tumoral em subserosa, mesentério e tecido pericólico não peritonizado ou tecidos perirretais sem metástase linfonodal
N2	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástase em 4 a 6 linfonodos regionais
N2b	Metástase em 7 ou mais linfonodos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases confinadas a um órgão ou sítio (ex.: fígado, pulmão, ovário, linfonodo não regional)
M1b	Metástase em mais de um órgão ou sítio do peritônio

Fonte: AJCC, Cancer Staging Manual, 2010.

Tabela 4: Estadiamento anatômico / Grupos prognósticos

Estadio	T	N	M	Dukes	Mac
O	Tis	N0	M0	-	-
I	T1/T2	N0	M0	A	A
II					
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
III					
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C2
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C1/C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IV					
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a	-	-
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b	-	-

Fonte: AJCC, Cancer Staging Manual, 2010.

1.6.1- Fatores Prognósticos

O prognóstico é determinado por inúmeros fatores, em particular o estadiamento tumoral e fatores biológicos e relacionados ao paciente. Na doença localizada, há uma ampla variedade de fatores de mau prognóstico relacionados ao paciente e ao tumor, dentre estes citam-se tamanho tumoral T4, presença de linfonodo acometido pelo tumor após quimioirradiação pré-operatória, envolvimento de margem circunferencial de ressecção, manifestação inicial com quadro de obstrução/perfuração, ruptura durante a cirurgia, menos de 12 linfonodos analisados, invasão vascular (venosa/linfática) e perineural, tumores

pouco diferenciados (grau 3 e 4) e instabilidade microssatélite de alta frequência ou deficiência de gene *mismatch repair* (tabela 5) (SCHOMOLL et al, 2012).

Na doença metastática, são fatores de mau prognóstico *performance status* ≥2, idade ≥ 70 anos, CEA>50 µl/l, fosfatase alcalina ≥ 300 U/l, plaquetas ≥400x10⁹/l, hemoglobina<11g/dl, contagem de leucócitos ≥10 x10⁹/l, desidrogenase láctica (LDH) elevada, albumina sérica baixa, presença de mutação BRAF(tabela 6) (SCHOMOLL et al, 2012).

Tabela 5- Fatores de mau prognóstico no CCR não metastático

Grupo	Fatores de mau prognóstico
Clinico/patológico	T4
	N+ após quimioirradiação
	Envolvimento da margem de ressecção circunferencial
	Obstrução/perfuração
	Ruptura durante a cirurgia
	Menos de 12 linfonodos analisados e a relação de linfonodos acometidos
	Invasão vascular (venoso/linfático) e perineural
Molecular/genético	Grau de diferenciação histopatológica ruim (G3/4)
	Alta instabilidade de microssatélite / deficiência do gene <i>mismatch repair</i>

FONTE: SCHOMOLL, 2012

Tabela 6- Fatores de mau prognóstico no CCR metastático

Grupo	Fator
Relacionados ao paciente	Idade (≥ 70 anos)
	Performance status ≥ 2
Bioquímico	CEA $> 50 \mu\text{l}$
	Fosfatase Alcalina $\geq 300 \text{ U/l}$
	Plaquetas $\geq 400 \times 10^9/\text{l}$
	Hemoglobina $< 11 \text{ g/dl}$
	Contagem de leucócitos $\geq 10 \times 10^9/\text{l}$
	LDH elevada
Molecular/genético	Albumina sérica baixa
	Presença de mutação BRAF

FONTE: SCHOMOLL, 2012

1.6.2- Tomografia computadorizada

Tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve são recomendadas de rotina para estadiamento de CCR por diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). A TC de abdome total é útil para planejamento cirúrgico do CCR, pois pode demonstrar extensão regional do tumor assim como adenopatia e metástases à distância. À TC, o CCR pode aparecer tipicamente como uma massa de tecido mole que estreita o lúmen colônico. O CCR também pode se manifestar como espessamento de parede intestinal ou protuberância luminal. Complicações de malignidades primárias colorretais podem causar obstrução perfuração e fístulas que podem ser prontamente visualizadas à TC. À TC, a extensão local tumoral aparece como massa extra-colônica ou simplesmente espessamento ou infiltração da gordura pericólica (HORTON et al, 2000).

O fígado é o órgão predominante envolvido por metástases do CCR. À TC, metástases hepáticas aparecem usualmente como massas hipoatenuantes, que são mais bem visualizadas durante a fase venosa de atenuação hepática. Outros sítios comuns de metástases de colón são pulmão, adrenais e ossos. O

uso da TC é importante também para identificar recorrências, definição de relações anatômicas, constatação de anatomia pós-operatória e confirmação de ausência ou novas lesões durante e após terapia (HORTON et al, 2000).

A TC de tórax mostra-se importante uma vez que metástases de CCR pulmonares podem decorrer de drenagem venosa do reto distal através de veias hemorroidárias para a veia cava, sem passagem hepática. Estas metástases aumentam em frequência com aumento do tamanho do tumor primário (KIRKE et al, 2007). TC de tórax também se mostra útil para o acompanhamento de nódulos pulmonares inicialmente indeterminados que no seguimento se mostram metastáticos (CARSTENSEN et al, 2013).

1.6.3- Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) de alta resolução permite clara delimitação do tumor e tem emergido como importante ferramenta para estadiamento local em pacientes com câncer de reto e para a identificação pré-operatória de características prognósticas. As características de mau prognóstico, que podem ser avaliadas pela RM, incluem profundidade de disseminação tumoral no mesorreto e através deste, doença linfonodal, relação do tumor com limite da fâscia mesorretal e invasão venosa extramural. Estas características se correlacionam com aumento do risco de recorrência local ou disseminação metastática. Tem sido proposto que os tumores com características de mau prognóstico identificadas à RM poderiam se beneficiar de quimioirradiação pré-operatória, permitindo uma abordagem cirúrgica com finalidade curativa, com melhor desfecho (TUDYKA et al, 2013).

A RM tem demonstrado alta acurácia em detectar disseminação extramural e identificar tumores com bom prognóstico (invasão ≤ 5 mm) versus mau prognóstico (invasão >5 mm). Para tumores invasivos, disseminação extramural tem se mostrado um fator prognóstico independente no câncer de reto. Tumores com extensão extramural de 5 mm ou menos estão associados com aumento significativo de sobrevida câncer específica em cinco anos quando

comparados com tumores que mostram disseminação extramural além de 5 mm (85% versus 54%, respectivamente) (MERCURY, 2007).

O envolvimento peritoneal, presente no reto proximal, é sabidamente um fator de risco independente para recorrência intraperitoneal. A RM tem se demonstrado útil para identificar envolvimento peritoneal no câncer de reto num cenário pré-operatório, distinguindo reto médio de reto proximal, estando indicada quimioirradiação neoadjuvante no câncer de reto médio e distal (TUDYKA et al, 2013).

Os tumores de reto distal formam uma enfermidade distinta entre os tumores de reto, pois possuem alto risco de recorrência local e pior desfecho quando comparados aos tumores de reto médio e proximal. Nos tumores de reto distal, a ressecção anterior baixa e a excisão abdominoperineal podem necessitar de um estoma permanente. A decisão cirúrgica é definida com o objetivo de realizar uma ressecção com margem livre de doença para reduzir o risco de recorrência. Isto dá ênfase ao papel crucial da imagem pré-operatória para permitir planejamento e estratificação para possível tratamento neoadjuvante. A RM é capaz de definir acuradamente a relação do tumor com o complexo esfinteriano e demonstrar possibilidade de margens de ressecção comprometidas. A ressecção do tumor primário com margens livres pode melhorar significativamente pelo uso de RM pré-operatório, pois permite um planejamento cirúrgico preciso com ajuste na proposta cirúrgica de tumores de reto distal (TUDYKA et al, 2013).

Na cirurgia de excisão total do mesorreto, o plano de dissecação é formado pela fáscia mesorretal, que envolve a gordura do mesorreto e engloba o reto. Esta fáscia forma a margem de ressecção circunferencial e, em tumores com potencial de margem de ressecção < 1mm, prediz fortemente recorrência local e pior sobrevida. A margem cirúrgica é considerada livre quando avaliada por imagem, se a distância do tumor à margem da fáscia mesorretal é ≥ 1 mm. Em estudo do grupo MERCURY, RM mostrou alta especificidade de 92% em distinguir uma margem cirúrgica livre ou potencialmente comprometida. Além disto, a acurácia para predizer margem comprometida para RM foi de 92%

comparado com 70% atribuído ao exame digital do reto ($p<0,01$) (MERCURY, 2006).

No seguimento de cinco anos do estudo do grupo MERCURY, foi realizada a análise comparativa de acometimento de margem cirúrgica circunferencial avaliada por RM de estadiamento, estadiamento TNM e variáveis clínicas como sobrevida global, sobrevida livre de doença e recorrência local (MERCURY, 2007). A margem cirúrgica circunferencial foi considerada comprometida quando a distância da fásia mesorretal foi $\leq 1\text{mm}$. Análise de RM pré-operatória mostrou sobrevida global de 62,2% em pacientes com margem de ressecção circunferencial livre comparado com 42,2% em pacientes com margem comprometida Razão de Risco (RR) de 1,97 (95% IC, 1,27 a 3,04; $p<0,01$). A sobrevida livre de doença foi 67,2% (IC 95%, 61,4% a 73%) em margem circunferencial livre comparada com 47,3% (95% IC, 33,7 a 60,9%) de margem de ressecção envolvida RR de 1,65 (95% IC, 1,01 a 2,69; $p<0,05$). Para recorrência local RR para margem comprometida foi 3,5 (95% IC, 1,53 a 8; $p<0,05$). Envolvimento de margem circunferencial foi o único parâmetro pré-operatório significativo para análise de sobrevida global, sobrevida livre de doença e recorrência local em análise multivariada e se mostrou superior a estadiamento AJCC TNM nesta avaliação (TAYLOR et al, 2014).

A avaliação do status linfonodal constitui um fator de risco tanto para recorrência local como à distância e é frequentemente considerada uma indicação de terapia neoadjuvante. A identificação de doença linfonodal com imagem não é tarefa simples. Baseando apenas em tamanho linfonodal, US endorretal, TC e RM não são hábeis para distinguir entre linfonodos positivos e negativos para neoplasia. RM pode avaliar melhor características linfonodais baseadas em irregularidade da borda e heterogeneidade. Maior sensibilidade e especificidade têm sido relacionadas a estas características que ao tamanho linfonodal (TUDYKA et al, 2013).

1.7- Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)

1.7.1- Tecnologia PET/CT

A tomografia por emissão de pósitrons (PET), utilizando traçadores marcados com radionuclídeos emissores de pósitrons, foi introduzida como método de imagem *in vivo* em meados da década de 1980. Desde então, as informações obtidas com o método promoveram inegável avanço na medicina, principalmente no campo da oncologia, auxiliando no diagnóstico, estadiamento e acompanhamento dos pacientes (ROHREN et al, 2004).

O PET é um exame de medicina nuclear capaz de prover informações moleculares e/ou metabólicas, através da ligação entre radiofármaco e receptor ou da retenção do radiofármaco no compartimento de interesse mediado por uma reação substrato-enzima. O radiofármaco ou radiotraçador é constituído por compostos específicos (anticorpos, ligantes, moléculas químicas, precursores proteicos ou estruturais, etc.) marcados com algum isótopo radioativo emissor de pósitrons (exemplo: ¹⁸F, ¹³Ne ⁸²Rb) (TER-POGOSSIAN et al, 1975).

Radionuclídeos emissores de pósitrons são mais comumente produzidos em ciclotrons pelo bombardeio a elementos estáveis com prótons, deutríons ou núcleos de hélio. Os radionuclídeos produzidos possuem um excesso de prótons e decaem por emissão de pósitrons. Quando um pósitron é emitido do núcleo, ele percorre uma curta distância do seu sítio de origem, perdendo energia gradativamente para o meio em que se movimenta (tecidos, ar, etc.). No momento em que a maioria de sua energia cinética é perdida, o pósitron interage com um elétron livre, ocasionando uma reação de aniquilação. Essa reação gera dois fótons gama de 511 KeV, que são emitidos em direções opostas, de aproximadamente 180° um do outro (METTLER; GUIBERTEAU, 2006).

Em um aparelho PET, os fótons emitidos interagem com um detector em anel em locais opostos, que definem uma linha ao longo da qual a reação de aniquilação ocorreu, permitindo a localização da mesma. Dessa maneira, utilizando muitos eventos, a imagem PET pode ser reconstruída (TURKINGTON, 2001; WAHL et al, 2002).

Em 2001, com o intuito de facilitar a localização anatômica de áreas com aumento da concentração de ¹⁸F-FDG e classificá-las como fisiológicas ou patológicas, aparelhos híbridos foram criados com a fusão do PET com a TC. Além de proporcionar uma localização anatômica precisa, os dados da TC também são utilizados para realizar a correção de atenuação do PET.

Atualmente, um único instrumento pode adquirir dados do PET e da TC sequencialmente na mesma mesa, reduzindo erros de fusão e movimentação do paciente, gerados quando os exames são adquiridos em momentos distintos (KAPOOR et al, 2004). A constatação de seus excelentes resultados em termos de acurácia e efetividade clínicas permitiram a rápida disseminação do método (LARDINOIS et al, 2003).

No Brasil, os equipamentos de tomografia por emissão de pósitrons combinados com tomografia computadorizada (PET/CT) foram gradativamente incorporados ao arsenal diagnóstico a partir de 2003. Recentemente, notou-se um avanço crescente no número de equipamentos instalados em instituições públicas e privadas, associado a um número também crescente de instalações de cíclotrons (equipamentos que produzem os isótopos emissores de pósitrons utilizados na realização dos exames). Os cíclotrons existentes no Brasil estão localizados em diferentes regiões do país, o que possibilita a descentralização da realização dos exames de PET/CT (SBMN, 2012).

1.7.2- ¹⁸F-FDG PET/CT

A fluorodesoxiglicose (FDG), um análogo da glicose, marcada com o Flúor-18 (¹⁸F), (¹⁸F-FDG), é o radiofármaco mais comumente utilizado nas imagens clínicas do PET. A sua crescente aplicabilidade em oncologia como traçador tumoral é justificada pelo *efeito Warburg* observado nas células malignas. A conversão de glicose em ácido láctico mesmo na presença de oxigênio é conhecida como glicólise aeróbica ou *efeito Warburg* (WARBUG, 1956). Este fenômeno é somente observado em células cancerígenas. Sua persistência mesmo sob condições de normóxia e sua correlação com a agressividade do tumor indicam que o fenótipo glicolítico confere uma vantagem proliferativa

significante durante a evolução somática do câncer (KOPPENOL et al, 2011). No entanto, anormalidades metabólicas relacionadas ao tumor não se limitam à alteração do equilíbrio entre a fermentação de glicose e a fosforilação oxidativa. Genes tumorais chave, tais como *p53* e *c-myc* estão sendo designados como mestres reguladores do metabolismo; além de mutações em enzimas metabólicas como a isocitrato desidrogenase 1 (IDH1), piruvato quinase 2 (PKM2), fumarato hidratase (FH) e succinato desidrogenase (SDH) (KING et al, 2006; WANG et al, 2012). Sendo assim, o estado metabólico alterado, *efeito Warburg*, e fatores moleculares, promovem a proliferação celular extremamente rápida e o crescimento do tumor (WU; ZHAO, 2013).

Além do efeito Warburg, a maioria das células tumorais, diferente das células não cancerosas, usam grandes quantidades de glicose como fonte de energia por apresentarem um importante aumento na expressão dos transportadores de glicose (especialmente GLUT1) e na atividade da hexoquinase (especialmente HK2), promovendo a ampla utilização do PET com ¹⁸F-FDG na detecção dos tumores malignos (KOSTAKOGLU et al, 2003).

Os transportadores de glicose transportam a glicose e a ¹⁸F-FDG para o interior da célula, onde elas são fosforiladas pelas hexoquinases. Embora a glicose fosforilada seja rapidamente metabolizada, a ¹⁸F-FDG fosforilada não pode ser rapidamente metabolizada e a ¹⁸F-FDG fica presa dentro da célula na proporção do metabolismo glicolítico (METTLER; GUIBERTEAU, 2006).

Embora a ¹⁸F-FDG atinja um platô de concentração em tumores malignos em cerca de 45 minutos, a melhor relação tumor-irradiação de fundo ocorre entre uma e três horas após a administração endovenosa. Concentrações fisiológicas do radiofármaco pelo organismo, denominadas biodistribuição, são encontradas em órgãos e tecidos que apresentam elevado metabolismo de glicose e nas vias de excreção, como cérebro, coração, músculos, trato gastrointestinal e sistema urinário (KOSTAKOGLU et al, 2004).

Assim, o PET pode detectar anormalidades funcionais antes mesmo de se tornarem morfologicamente evidentes nas imagens convencionais (exemplo: TC), além de ser útil na detecção de células tumorais viáveis após tratamento, diferenciando-as de fibrose e de edema (AMBROSINI et al, 2012). Com o advento

do PET a avaliação de tumores historicamente realizada por métodos de imagem morfológicos, como a TC, passou a se basear em dados moleculares metabólicos.

1.7.3- Aplicações do ¹⁸F-FDG PET/CT no Câncer Colorretal

O ¹⁸F-FDG PET/CT representa uma ferramenta importante no estadiamento de pacientes com proposta de ressecção cirúrgica de câncer colorretal recorrente ou que estão sendo avaliados para metastectomia, pois pode evitar cirurgias desnecessárias em pacientes com linfonodos e com metástases à distância não detectados pela TC (GEUS-OEI et al, 2009)(LOW,G., et al, 2008). O ¹⁸F-FDG PET/CT apresenta também custo-efetividade nesta condição de CCR recorrente evitando laparotomias desnecessárias. Atualmente, o ¹⁸F-FDG PET/CT não é recomendado de rotina para estadiamento inicial ou seguimento habitual de CCR por diretrizes (TAGLIABUE, 2013).

Em pacientes com proposta de ressecção de metástase hepática, ¹⁸F-FDG PET/CT pode auxiliar no correto estadiamento, na diferenciação de candidatos à metastectomia daqueles com metástases disseminadas com maior benefício para quimioterapia sistêmica, não identificadas à TC os quais podem ser poupados de uma extensa cirurgia que apresenta morbidade elevada. Para detecção de metástases hepáticas, ¹⁸F-FDG PET/CT apresenta 12% mais sensibilidade que a TC. Em cerca de 25% dos pacientes reavaliados no pré-operatório com ¹⁸F-FDG PET/CT, foi observada doença oculta que não foi suspeitada em métodos de imagem convencional (VALK et al, 2006)..

¹⁸F-FDG PET/CT pode detectar até 28% de doença em localizações não suspeitadas no pré-operatório de CCR recorrente. ¹⁸F-FDG PET/CT é especialmente útil na detecção de metástases retroperitoneais e pulmonares. Ocorre discordância em lesões identificadas em 10% entre PET e métodos convencionais e em 90% das lesões PET contribui para informação adicional. Cerca da metade das localizações discrepantes foram locorregionais próximo ao sítio primário (VALK et al, 2006)

O ¹⁸F-FDG PET/CT também vem sendo utilizado de rotina em pacientes com suspeita de recorrência da doença, em especial naqueles pacientes com aumento de antígeno carcinoembrionário (CEA) sem evidências de doença aos exames de imagem anatômicos convencionais (TC e RM) (HERBERSTO et al, 2007) (LOW et al, 2008) . Nestes pacientes, após ressecção do CCR primário, a sensibilidade e a especificidade do ¹⁸F-FDG PET/CT para detecção de recorrência tumoral foram 100% e 71%, respectivamente (VALK et al ,2006).

O ¹⁸F-FDG PET/CT apresenta benefício na avaliação de massas residuais em pacientes submetidos à quimioirradiação pélvica e/ou à cirurgia por câncer de reto com suspeita de recorrência pélvica (GEUS-OEI et al, 2009). A identificação precoce dessa alteração é importante para distinguir se há tumor viável ou apenas fibrose pós-tratamento, quando as imagens anatômicas mostram-se duvidosas (VIKRAM et al ,2008) (LOW et al, 2008) .

Na recorrência local, o ¹⁸F-FDG PET/CT é mais acurado em 17% comparado à TC. A sensibilidade do ¹⁸F-FDG PET/CT é cerca de 20% maior que TC mais colonoscopia. A sensibilidade do ¹⁸F-FDG PET/CT varia de acordo com histologia, sendo menor a sensibilidade para tumor mucinoso (58%) que não mucinoso (92%) (VALK et al, 2006).

A grande sensibilidade de ¹⁸F-FDG PET/CT comparado à TC no diagnóstico e estadiamento de tumor recorrente é resultado direto de dois fatores: 1) detecção precoce de metabolismo tumoral anormal, antes que mudanças se tornem aparentes em imagem anatômica, e 2) a imagem metabólica do corpo todo, que permite o diagnóstico do tumor quando ele ocorre em locais não usuais e não esperados. A imagem de ¹⁸F-FDG PET/CT permite identificação de área com metabolismo anormal, que podem guiar subsequentes biópsias por TC nessas lesões. Assim, localização anatômica exata e potencial de ressecção podem ser avaliados. Na região do tumor primário, o ¹⁸F-FDG PET/CT é útil para detectar envolvimento nodal e diferenciar recorrência local de alterações pós-cirúrgicas, indicações para as quais a TC apresenta limitações. Nas lesões hepáticas, o ¹⁸F-FDG PET/CT é útil para acessar o número de lesões e lobos hepáticos envolvidos. Para lesões extra-hepáticas à distância, o ¹⁸F-FDG PET/CT

pode ser útil para caracterizar lesões anormais diagnosticadas com imagem convencional ou pode identificar metástases ocultas (VALK et al, 2006).

Três indicações bem estabelecidas para a imagem metabólica em pacientes com recorrência suspeita ou conhecida de CCR são: 1) aumento de CEA com imagem convencional negativa; 2) caracterização de lesão equívoca na imagem convencional e 3) reestadiamento de doença recorrente (VALK et al, 2006).

1.8- Tratamento do Câncer de Reto

1.8.1- Tratamento Neoadjuvante

No câncer de reto, o tratamento de quimioirradiação inicialmente era realizado após ressecção do tumor. Um estudo do grupo *German Rectal Cancer Study* se propôs a comparar os efeitos da quimioirradiação neoadjuvante no câncer de reto estadio II e III tendo como objetivo primário aumento da sobrevida global. Foram randomizados 421 pacientes para tratamento pré-operatório de quimioirradiação e 402 pacientes para tratamento pós-operatório. O tratamento pré-operatório consistiu em radioterapia com 5040 cGy em frações diárias de 180cGy e quimioterapia infusional com fluorouracil por 120 horas na dose de 1000mg/m² de superfície corporal durante a primeira e quinta semanas de radioterapia. A cirurgia foi realizada seis semanas após este tratamento. A quimioirradiação foi feita de forma idêntica no grupo de tratamento pós-operatório, com exceção de um *boost* de 540cGy. Em pacientes avaliados antes da neoadjuvância como candidatos à cirurgia abdomino-perineal pelo cirurgião, a taxa de cirurgia com preservação de esfíncter foi maior que o dobro após a quimioirradiação em tumores de reto distal. No grupo pré-operatório, 39% realizaram cirurgia com preservação de esfíncter e no pós-operatório 19% ($p<0,05$). O estudo não encontrou diferença na sobrevida global no grupo submetido à neoadjuvância. A sobrevida global em cinco anos foi de 76% no grupo experimental e 74% no tratamento adjuvante ($p=0.8$). Também não foi encontrada diferença entre as taxas de recidiva à distância. A recorrência local foi

significativamente reduzida no tratamento pré-operatório 6% *versus* 13 % ($p=0.01$). A toxicidade aguda grau 3 e 4 ocorreu em 27% nos pacientes submetidos à neoadjuvância e 40% dos pacientes no grupo de tratamento pós-operatório. Embora não aumentando a sobrevida global, os resultados demonstraram melhor controle local, menor toxicidade e maior índice de preservação de esfíncter, favorecendo o emprego de tratamento neoadjuvante no câncer de reto (SAUER et al, 2004).

O estudo NSABP R-03 tentou definir qual seria o melhor tempo de realizar quimioirradiação: se antes ou após a cirurgia no câncer de reto. No período de agosto de 1993 a junho de 1999, foram randomizados 267 pacientes com adenocarcinoma de reto localmente avançado, sendo que destes, 123 se submeteram ao tratamento pré-operatório e 131 ao tratamento pós-operatório. Os objetivos primários foram sobrevida livre de doença e sobrevida global. Outros objetivos foram redução de recorrência local e taxa de preservação de esfíncter. O tratamento consistiu em quimioterapia utilizando fluorouracil e leucovorin associado à radioterapia com 4,5 Gy em 25 frações e um *boost* de 5,4 Gy. A cirurgia foi realizada após oito semanas de quimioirradiação no grupo submetido à neoadjuvância. No grupo de tratamento pós-operatório a quimioterapia começou após recuperação de cirurgia, mas não mais que quatro semanas (ROH et al, 2009).

O tempo de seguimento médio dos pacientes foi de 8,4 anos. Os resultados, em cinco anos, mostraram uma sobrevida livre de doença de 64,7% no grupo pré-operatório *versus* 53,4% no pós-operatório ($p=0.011$) e sobrevida global 74,5% *versus* 65,6% ($p=0.065$), respectivamente. A maioria dos pacientes apresentou algum grau de toxicidade. A toxicidade foi razoavelmente balanceada entre os dois grupos com exceção de diarreia; 24% dos pacientes no grupo pré-operatório apresentaram toxicidade grau 4 *versus* 13% no grupo pós-operatório. De forma geral, toxicidade grau 5 ocorreu em 5% no braço pré-operatório e 3% no pós-operatório. A taxa de recorrência local foi 10,7% para cada grupo RR 95%, IC 0,41 a 1,81; $p=0,693$. A taxa de preservação de esfíncter no grupo pré-operatório foi 47,8% e 39,2% no pós-operatório ($p=0,227$). O estudo não demonstrou diminuição de recorrência local ou melhora de preservação do

esfíncter no grupo pré-operatório, embora o poder estatístico para detecção destas taxas tenha sido baixo devido ao pequeno número de eventos. Resposta patológica completa (pCR) foi atingida em 15% dos pacientes no grupo submetido à neoadjuvância, nenhum dos pacientes com pCR apresentou recorrência. O trabalho demonstrou maior taxa de sobrevida livre de doença para o grupo da neoadjuvância, sem, entretanto, demonstrar diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (ROH et al ,2009).

Atualmente, o tratamento oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) oferece à quimioterapia com leucovorin e fluorouracil, medicações usualmente feita em bolus. A radioterapia também corresponde à descrita nos estudos dose total 5040 cGy em frações diárias de 180cGy administradas cinco vezes na semana.

1.8.2- Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico é o principal tratamento curativo para o CCR (MC COURT et al, 2009). A cirurgia do câncer de reto realizada como um procedimento minimamente invasivo ou como procedimento aberto tem quatro objetivos principais: 1) curar o paciente e prolongar a sobrevida; 2)oferecer controle local e evitar recorrência local; 3) preservar funções de defecação, urinária, e sexual tanto quanto possíveis; 4) manter ou melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LINDSTERMO et al ,2008).

O melhor meio de atingir os objetivos: 1) curar e prolongar sobrevida e 2) controle local e evitar recorrência local são habitualmente obtidos por meio de uma cirurgia maior. Todavia, isto tem um preço e consideráveis esforços são feitos para reduzir o impacto negativo da ressecção retal e atingir os objetivos de: 3) preservar a defecação normal e funções urinária e sexual assim como o objetivo de 4) manter ou melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LINDSTERMO et al, 2008).

Distúrbios funcionais como impotência, ejaculação retrograda, retenção urinária ou disfunção urinária assim como problemas de defecação ou implante de um estoma têm impacto negativo na qualidade de vida após tratamento cirúrgico.

Um dos principais passos durante ressecção do mesorreto é identificar e preservar nervos pélvicos do hipogástrico e parassimpático e assim preservar a sua função. Ressecção transanal é realizada por via transanal usando tanto instrumentos desenvolvidos e suturas para expor a mucosa retal (LINDSTERMO et al, 2008).

Ressecção transanal, operação que pode ser realizada via endoscópica, usando um microscópico para melhorar a visualização através de um proctoscópio para assegurar acesso e instrumentação do tumor (microcirurgia endoscópica transanal). Ressecção local deve ser a cirurgia de escolha se os objetivos 3 e 4 forem considerados. O câncer de reto inicial tratado com ressecção local têm taxas maiores de recidiva local de cerca de 40%. Assim, ressecção local deve ser oferecida para pacientes selecionados com comorbidades severas, ou risco extremo para cirurgia abdominal ou anestesia, ou para aqueles que irão necessitar de estoma permanente. (LINDSTERMO et al, 2008).

A excisão total do mesorreto consiste na retirada do tecido gorduroso que envolve o reto e linfonodos associados, com preservação de nervos hipogástricos, e idealmente se acompanha da ressecção anterior do reto. A ressecção anterior do reto compreende a retirada do reto com a anastomose acima da reflexão pélvico-perineal. A ressecção anterior baixa do reto também se relaciona à retirada do reto, porém com anastomose abaixo da reflexão pélvico-perineal. Na ressecção abdominoperineal, utilizada para câncer de reto distal, é ressecado o canal anal, o tecido perianal, assim como todo o reto e mesorreto, porém devido à impossibilidade de preservação de esfíncter, resulta no emprego de colostomia permanente a depender da extensão e localização tumoral distal (LINDSTERMO et al, 2008).

Habitualmente, no Hospital das Clínicas da UFMG no câncer de reto localmente avançado após cerca de seis a oito semanas da quimioirradiação neoadjuvante é realizado o tratamento cirúrgico com excisão total do mesorreto e na maioria das vezes se realiza ressecção anterior do reto, sendo que em tumores de extremidade no reto distal pode ser empregada amputação abdominoperineal do reto.

1.9- Avaliação de Resposta Terapêutica

1.9.1- Avaliação pela Patologia

Grau de regressão tumoral (TRG) como medida de resposta após radioterapia neoadjuvante foi primeiramente proposto por Mandard et al em 1994 para acessar espécimes patológicas de carcinoma de células de esôfago após quimioirradiação neoadjuvante(MANDARD et al,1994). Mandard e colaboradores classificaram em cinco graus de TRG 1 (regressão completa) a TRG 5 (ausência de regressão) baseado na presença de células cancerígenas residuais e grau de alteração fibrótica. Resposta patológica foi definida como presença de TRG 1 a 3 no espécime ressecado e mostrou ser um preditor independente de sobrevida livre de doença (tabela 7) (MAC GREGOR et al, 2013).

Três anos após, Dworak et al desenvolveram um sistema de grau de regressão (GR) para avaliação de regressão tumoral após quimioirradiação neoadjuvante para tumores de reto (tabela 6). Eles graduaram a remissão em GR 0 (sem regressão) a GR 4 (regressão completa), avaliando o espécime ressecado em massa tumoral, alteração fibrótica, vasculopatia de radioterapia e reação inflamatória peri-tumoral. Esta avaliação foi seguida pelo *Rectal Cancer Regression Grade* (RCRG), que simplesmente classificou em três níveis: 1) RCRG 1: o tumor foi esterilizado ou apenas focos microscópicos de adenocarcinoma remanescente; 2) RCRG 2: fibrose predominante, mas tumor macroscópico ainda presente; e 3) RCRG 3: fibrose mínima ou ausente na presença de tumor macroscópico em grande quantidade. RCRG 1 e 2 foram considerados para representar regressão tumoral significativa (MAC GREGOR et al, 2013).

A classificação mais recentemente publicada, diretrizes do Royal College of Pathologists RCPATH, segue um padrão similar ao RCRG. Ela categoriza tumores como ausência de células residuais tumorais, tumor residual mínimo ou sem regressão evidente. (MAC GREGOR et al, 2013).

Tabela 7- Resumo dos sistemas comumente utilizados para acessar regressão patológica retal

Dworak et al	
GR 0	Ausência de regressão.
GR 1	Massa tumoral dominante com fibrose óbvia e/ou vasculopatia.
GR 2	Alterações fibróticas dominantes com poucos grupos de células tumorais (fácil de encontrar).
GR 3	Muito poucas células tumorais em tecido fibrótico (difícil de encontrar microscopicamente).
GR 4	Ausência de células tumorais, apenas massa fibrótica.
RECTAL CANCER REGRESSION GRADING SISTEM (RCRG)	
RCRG 1	Esterilização ou apenas focos microscópicos de adenocarcinoma remanescente, com fibrose marcante.
RCRG 2	Fibrose marcante, mas doença macroscópica presente.
RCRG 3	Fibrose ausente ou mínima, com doença macroscópica abundante.
RCPPath conjunto de dados para câncer colorretal	
RCPPath A	Ausência de células tumorais residuais e/ou lagos de muco apenas.
RCPPath B	Tumor residual mínimo, ocasionalmente focos microscópicos são identificados com dificuldade.
RCPPath C	Sem evidência de regressão.

Nota: GR: grading of regression.

1.9.2 Avaliação pelo ¹⁸F-FDG PET/CT

A capacidade de prever pacientes respondedores dos não respondedores à quimioirradiação pré-operatória no câncer de reto por métodos de imagem convencionais (TC, US) isoladamente ou em combinação é tarefa difícil previamente à análise histopatológica da peça cirúrgica (DICKMAN et al, 2013). O reestadiamento acurado previamente à cirurgia é importante para melhor determinar a estratégia cirúrgica. A extensão, agressividade cirúrgica e a preservação de esfíncter devem ser consideradas à luz da resposta ao tratamento

neoadjuvante idealmente por meio de um exame não invasivo. Acesso à resposta durante quimioterapia neoadjuvante poderia também permitir o emprego de terapia alvo direcionada, usando doses alternativas ou fracionadas (HOPKINS et al, 2010).

A predição de uma resposta patológica ao tratamento previamente ao tratamento operatório seria interessante na prática clínica, pois permitiria esquemas de tratamento individualizados em futuro próximo, possivelmente resultando em melhor controle tumoral, alternativas cirúrgicas menos invasivas ou mesmo postergar o momento cirúrgico baseado em um seguimento intensivo de imagens (JANSSEN et al, 2012).

A avaliação funcional proporcionada pela imagem do ¹⁸F-FDG PET é conceitualmente uma alternativa atrativa para distinguir tecido viável de não viável. Há um interesse em investigar a possibilidade do uso do ¹⁸F-FDG PET para acessar a resposta ao tratamento neoadjuvante no câncer de reto antes da terapia cirúrgica (HOPKINS et al, 2010). Estipula-se que um ¹⁸F-FDG PET negativo após a quimio-radioterapia se correlacionaria com resposta patológica completa, evitando-se, assim, uma cirurgia potencialmente desnecessária. Todavia, esta consideração não é viável no momento devido à limitação espacial do equipamento PET em detectar células malignas microscópicas residuais. Apesar dessa limitação, ainda é possível se pensar em uma cirurgia mais conservadora a depender da resposta do tratamento neoadjuvante com análise de ¹⁸F-FDG PET (LOW et al, 2008). Por outro lado, a possibilidade de identificar pacientes refratários ao tratamento padrão de quimioirradiação poderia torná-los elegíveis para outras intervenções (SUN et al, 2013).

O uso apropriado de ¹⁸F-FDG PET após tratamento de quimio-radioterapia neoadjuvante no câncer de reto ainda não está totalmente definido. Alguns estudos mostram que esta modalidade é promissora, embora não haja diretrizes bem definidas para aplicação de ¹⁸F-FDG PET no manejo de decisões deste cenário (HOPKINS et al, 2010).

Uma das razões pelas quais talvez não haja uma diretriz unificada para interpretação de PET na avaliação de resposta após tratamento neoadjuvante no câncer de reto é que na análise quantitativa de PET os marcadores podem variar

muito como valor de captação padronizado máximo (SUV_{max}), médio (SUV_{med}), glicólise total da lesão (TLG), taxa de metabolismo de glicose, resposta visual etc. como possíveis candidatos para interpretação de resultados. Cada marcador distinto pode ser comparado em imagens sequenciais, adicionando outros parâmetros para melhor interpretação. Valores de captação são por sua natureza valores relativos e dependem da maneira que o teste é administrado. Fatores de atenuação e correção são aplicados de acordo com equipamento e circunstâncias específicas das instituições. Devido à natureza de correção destes algoritmos, SUV e outros valores não são totalmente adequados a comparações entre instituições. Além disso, o metabolismo e condição de saúde dos pacientes podem também afetar a captação e variar dependendo das circunstâncias do teste administrado nos indivíduos (HOPKINS et al, 2010).

A quimioterapia pode produzir reação inflamatória que dura pelo menos uma semana, enquanto inflamação pós-quimioirradiação pode durar pelo menos seis meses, assim, a escolha do intervalo entre o fim do tratamento e a realização de ¹⁸F-FDG PET/CT é crítico para correta interpretação destes resultados. De fato, ¹⁸F-FDG PET/CT pós-quimioirradiação pode ser realizado uma a duas semanas após quimioirradiação, mas de preferência após um período de tempo maior. Naturalmente, num maior período há menor probabilidade de captação não específica de ¹⁸F-FDG. Em todo caso, esperar seis meses não é justificável clinicamente, especialmente para ressecção anterior do reto, situação em que cirurgia é mandatória em período de cerca de seis a oito semanas após quimio-radioterapia (GRASSETTO et al, 2011).

Em um estudo com 31 pacientes com câncer de reto sem metástases à distância, os autores utilizaram ¹⁸F-FDG PET/CT antes do início de quimioirradiação neoadjuvante (PET/CT 1), durante o tratamento (PET/CT 2) e após o término do tratamento (PET/CT 3) e correlacionaram com mudanças de SUV máximo (SUV_{max}) e grau de regressão tumoral (TRG) definida por Mandard et al. Os valores de SUV_{max} da lesão retal no PET/CT 1 (SUV_1), PET/CT 2 (SUV_2) e PET/CT 3 (SUV_3), foram calculados assim como $\Delta SUV_1 = [(SUV_1 - SUV_2)] / SUV_1$, e $\Delta SUV_2 = [(SUV_1 - SUV_3)] / SUV_1$. Os parâmetros metabólicos foram comparados com TRG. Diferenças significativas entre pacientes com

resposta patológica foram vistas apenas em SUV2 ($6,4 \pm 2,9$ em respondedores e $10,7 \pm 4,8$ em pacientes não respondedores, respectivamente; $p=0,006$) e SUV3 ($3,6 \pm 1,4$ em respondedores e $6,6 \pm 2,1$ em pacientes não respondedores, respectivamente: $p=0,0009$). O melhor preditor para resposta de TRG foi SUV3 (limite de 4,4) com sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo negativo, e valor preditivo positivo de 77,3%, 88,9%, 80,7%, 61,5% e 94,4% respectivamente. Análise por ROC foi realizada para definir os parâmetros metabólicos na predição de resposta ao tratamento. Neste estudo, ¹⁸F-FDG PET/CT se mostrou uma técnica confiável e acurada para avaliar resposta à quimiorradiação neoadjuvante em câncer de reto, sendo que o melhor preditor de resposta patológica foi o valor absoluto de SUV_{max} (GUERRA, 2009).

Um estudo fase II com 45 pacientes com adenocarcinoma de reto tamanho tumoral T3/T4 submetidos à radioterapia neoadjuvante foi conduzido para investigar o potencial de ¹⁸F-FDG PET para avaliar resposta ao tratamento e determinar quais parâmetros seriam melhores marcadores para correlacionar com resposta histopatológica. O estudo levou em consideração o fato de que métodos de imagem morfológicos de rotina como TC, RM e US endorretal são pouco úteis devido a reação desmoplásica e fibrose secundárias à radioterapia. ¹⁸F-FDG PET foi realizado antes do tratamento e na quinta semana após término da radioterapia. Foram analisados a porcentagem de diferença de SUV nas imagens pré e pós radioterapia de SUV_{max} ($\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$), de SUV_{med} ($\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}}$), do volume metabólico ($\% \Delta \text{VM}$) e da glicólise total da lesão ($\% \Delta \text{TLG}$). Após radioterapia neoadjuvante, 20 dos 45 pacientes foram classificados como respondedores histopatológicos e 25 como não respondedores. Captação intensa foi vista em todos os tumores antes de RT neoadjuvante (média SUV_{max} $12,9 \pm 6,0$). A cirurgia foi realizada na sexta semana após o término de radioterapia e a análise de regressão patológica foi feita por critérios de Dworak et al. Quando os pacientes foram classificados como respondedores histopatológicos e não respondedores, diferenças significativas em índice de resposta de SUV_{max} entre PET pós e pré ($\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$) (55.8% vs. 37.4%, $p = 0.023$) e índice de resposta de SUV_{med} entre PET pós e pré ($\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}}$) (40.1% vs. 21.0%, $p = 0.001$) foram observados entre os dois grupos. Decréscimos na $\% \Delta \text{VM}$ e $\% \Delta \text{TLG}$ foram mais proeminentes em

respondedores, mas não foram significativamente diferentes dos não respondedores. Foi demonstrado por análise de ROC que $\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}}$ foi o melhor discriminador que $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$. A sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para limiar de ótimo $\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}}$ (24.5%) foram 80%, 72%, 76%, 70%, e 82% respectivamente.¹⁸F-FDG PET sequencial permite avaliar resposta à radioterapia pré-operatória. Tanto $\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}}$ e $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ correlacionaram com resposta histopatológica e podem ser usados para avaliar e comparar efetividade de diferentes estratégias de tratamento neoadjuvante. As figuras de máxima acurácia e valor preditivo positivo para $\Delta \% \text{SUV}_{\text{med}}$ e $\Delta \% \text{SUV}_{\text{max}}$ são, todavia, muito baixos para justificar modificação no protocolo de tratamento padrão dos pacientes (EVERAERT et al, 2011).

Estudo com 51 pacientes diagnosticados com câncer de reto, foi conduzido com o objetivo de desenvolver um modelo de predição e validação de resposta por PET para diferenciar respondedores patológicos de não respondedores. A força preditiva do modelo foi então validada em um segundo grupo de pacientes que foi submetido ao mesmo tratamento e aos exames de imagem. ¹⁸F-FDG PET/CT foi realizado antes do início de radioterapia concomitante a quimioterapia com capecitabina e duas semanas após o término do tratamento. A cirurgia de excisão total do mesorreto foi realizada após cerca de três meses do início do tratamento. A análise de TRG histopatológica foi feita por critérios de Mandard. A resposta metabólica foi correlacionada com resposta patológica ao tratamento resultando em um valor de corte da curva ROC com maior índice de resposta de SUV_{max} promovendo diferenciação de pacientes respondedores (TRG 1-2) de não respondedores (TRG 3-5). A aplicabilidade do valor de corte selecionado para novos pacientes foi validada em um segundo grupo de pacientes. Ao correlacionar os dados de tratamento com resposta metabólica e patológica para o primeiro grupo de pacientes utilizando análise por curva ROC com *Area Under the Curve* (AUC)=0,98, um valor de corte de 48% de redução SUV_{max} foi selecionada para diferenciar respondedores patológicos de não respondedores (especificidade 100%, sensibilidade 64%). A aplicação deste valor de corte no segundo grupo de pacientes resultou em especificidade e sensibilidade de

respectivamente, 93% e 83%, com apenas um dos não respondedores patológicos sendo falso positivo predito como respondedor patológico. O modelo preditivo descrito no artigo poderia ser usado para selecionar pacientes que poderiam receber intervenções cirúrgicas menos invasivas ou mesmo uma prática “*wait and see*”. Baseado também na resposta preditiva, modificações precoces do protocolo de tratamento seriam possíveis com objetivos de melhorar o desfecho clínico (JANSSEN et al, 2012).

Estudo conduzido com 50 pacientes com adenocarcinoma de reto localmente avançado submetidos à quimioirradiação à base de fluorouracil, o ¹⁸F-FDG PET/CT foi utilizado antes do tratamento e na quinta semana após neoadjuvância seguido por cirurgia com intenção curativa na oitava semana. O objetivo deste estudo prospectivo foi predição de resposta sendo avaliados medidas de captação de FDG SUV_{max} e a percentagem de diferença de SUV_{max} índice de resposta (RI) [$\Delta\text{SUV}/\text{SUV}_1 \times 100$] entre FDG-PET/CT pré e pós quimioirradiação. O valor de corte ideal de decréscimo do SUV_{max} relacionado à terapia foi calculado através da curva ROC. Após quimioirradiação, 64% dos pacientes foram classificados como respondedores de acordo com o grau de regressão tumoral. Para todos os pacientes, a média do SUV_{max} pré quimioirradiação foi 14,8 e este foi significativamente maior que a média SUV_{max} 6,1 pós-quimioirradiação ($p < 0,001$). A média do RI foi significativamente maior em respondedores que em não respondedores (62,6% vs. 31,2%, $p = 0,001$). Os parâmetros seguintes foram obtidos usando um valor de corte de RI de 53% para definir resposta à terapia, sendo a sensibilidade de 75%, a especificidade de 73,2%, o valor preditivo positivo de 82,8% e o valor preditivo negativo de 61,9%. Assim, os parâmetros de ¹⁸F-FDG PET/CT e, especialmente, RI podem ser os melhores para avaliar resposta à quimioirradiação pré-operatória em câncer de reto localmente avançado. Os resultados deste estudo são limitados pelo pequeno número de pacientes. Além disto, embora a resposta à quimioirradiação pré-operatória pareça ser um fator prognóstico importante, este estudo não confirma como avaliar a resposta com ¹⁸F-FDG PET/CT para prever desfecho oncológico em longo prazo. O tempo correto de reestadiamento com ¹⁸F-FDG PET/CT também parece ser uma questão em aberto (HUH et al, 2012).

Um estudo realizado com 37 pacientes com câncer de reto localmente avançado teve como objetivo avaliar o desempenho sequencial de ¹⁸F-FDG PET para avaliação de resposta tumoral e avaliar quais os melhores parâmetros que se correlacionam com resposta patológica. ¹⁸F-FDG PET/CT foi realizado antes e após completar 4 semanas de quimioirradiação pré-operatória. Os parâmetros utilizados foram SUV_{max} pré-terapia, SUV_{max} pós-terapia, diferença entre SUV pré e pós (Δ SUV), e o índice de resposta: $\% \Delta = [\Delta \text{SUV} / \text{SUV}_1] \times 100$; e foram avaliados comparativamente com resposta tumoral. Cirurgia com finalidade curativa foi realizada entre seis a oito semanas da quimioirradiação. De acordo com o grau de regressão tumoral Mandard, os pacientes com grau 1 e 2 foram considerados respondedores e 3 a 5 não respondedores. Foi observado que uma média baixa de pós SUV_{max} e uma média alta de IR apresentaram melhor resposta tumoral (grau de regressão 1 e 2). Considerando pCR, média de pós SUV_{max} e a média de $\% \Delta$ de SUV_{max} foram significativamente diferentes nos 13 pacientes com pCR positiva dos 24 pacientes com pCR negativa (2,7 vs 4,8, $p < 0,001$, 73,9% vs 58,7%, $p = 0,009$) com um valor de corte para pós-SUV_{max} por análise ROC de 3,35 para pós-SUV_{max} com sensibilidade de 84,6%, especificidade de 79,2% e acurácia global 81,2%, obtidos para discriminação de pCR positiva e pCR negativa (AUC=0,885, $P < 0,001$). O estudo concluiu que ¹⁸F-FDG PET é um método útil para avaliar resposta tumoral após quimioirradiação neoadjuvante câncer de reto sendo os melhores valores correlacionados com resposta patológica ao tratamento SUV_{max} pós-terapia e $\% \Delta$ dos SUV_{max}, especialmente com pCR (HUR et al, 2011).

Estudo avaliando o papel de ¹⁸F-FDG PET/CT sequencial para predição de resposta tumoral após quimioirradiação pré-operatória no câncer de reto foi conduzido com 53 pacientes estadiados como T3-T4 e/ou linfonodo positivo. O objetivo foi investigar o papel do ¹⁸F-FDG PET sequencial/SUV/variação na área metabólica e correlação com resposta patológica. Um ¹⁸F-FDG PET/CT foi realizado antes do início do tratamento e repetido uma semana após completar a quimioirradiação. Trinta e cinco dos 53 pacientes também realizaram um terceiro PET/CT uma semana antes da cirurgia. Foram calculados SUV_{max}, SUV_{med}, volume metabólico (VM), glicólise total da lesão (TLG) e índices de resposta

(porcentagem da diferença ($\Delta\%$) entre o PET/CT de base e os outros dois PET/CT para SUV_{max} , SUV_{med} , VM e TLG). Os diferentes parâmetros metabólicos foram correlacionados com grau de regressão tumoral descrito por Dworak et al (TRG). Foram considerados respondedores pacientes TRG 3-4 e não respondedores TRG 0-2. Diferenças significativas de índice de resposta foram vistas entre PET/CT1 e PET/CT3 para VM ($\Delta\%VM$ 91,08% vs. 75,43%) e para TLG ($\Delta\%TLG$ 94% vs. 82,02%). Foi demonstrado, por análise ROC, que ($\Delta\%VM$ $\Delta\%TLG$ em PET/CT1 e PET/CT3 têm importante capacidade para discriminar respondedores de não respondedores. Para os pacientes que apresentaram pCR comparados com aqueles que não obtiveram pCR foi notada diferença significativa entre PET/CT1 e PET/CT3 em SUV_{max} ($\Delta\%SUV_{max}$ 69,17% vs. 57,77%), SUV_{med} ($\Delta\%SUV_{med}$ 44,20% vs. 30,19%), VM ($\Delta\%VM$ 90,93% vs. 80,30%) e TLG ($\Delta\%TLG$ 94,22% vs. 85,63%). O $\Delta\%TLG$ foi o parâmetro mais significativo que os outros. Todavia, não se sabe o quanto a acurácia destes parâmetros é alta o suficiente para decisão cirúrgica, mas a indicação deste estudo sugere que os parâmetros metabólicos não são suficientemente fidedignos para aplicação na prática clínica no presente momento, pois não é capaz de eliminar todos os falsos positivos e negativos. Na prática clínica atual, um valor preditivo positivo de 100% (ausência de falsos positivos) pode ser mais importante para evitar o subtratamento de indivíduos que ainda tem tumor residual viável e são mais propensos a recorrência local, situação que deve ser evitada completamente. Não se encontraram falsos positivos na predição de resposta quando o ponto de corte para $\Delta\%TLG$ foi de 97,09% para discriminar entre pCR e não pCR. A confiabilidade destes resultados deve ser testado em um maior número de pacientes (SUN et al, 2013).

A fim de correlacionar o uso de ¹⁸F-FDG PET CT na predição de resposta patológica completa, assim como na redução do estadió tumoral à terapia neoadjuvante no câncer de reto localmente avançado, foi feito um estudo com 151 pacientes que foram tratados com quimioirradiação neoadjuvante seguido por cirurgia radical e os resultados avaliados retrospectivamente. Vários parâmetros: SUV_{max} pré e pós-quimioirradiação, ΔSUV_{max} (diferença entre os SUV_{max} de PET1 e de PET2), e índice de resposta ($\%\Delta = [SUV_{max}$ de PET1- SUV_{max} de

PET2/SUV_{max} de PET1]X100); foram medidos uma semana antes e repetidos após cinco a sete semanas do término da neoadjuvância. Análises uni e multivariadas foram feitas para avaliar a associação de parâmetros de PET/CT e variáveis clínicas com o objetivo de determinar a pCR e redução de estadiamento. Redução de estadiamento ocorreu em 48 pacientes (31,7%) e pCR em 19 pacientes (12,5%). Análise uni e multivariada revelaram SUV_{max} pós-quimioirradiação como um fator significativo para predição de redução de estadiamento, com sensibilidade de 60,4% e especificidade de 65% e acurácia de 55,9%, com um valor de corte de 3,7. Com relação à pCR, SUV_{max} pós-quimioirradiação revelou-se novamente como parâmetro significativo em análise uni e multivariada, com sensibilidade de 73,7%, especificidade 63,7% e acurácia de 64,9% para um valor de corte de 3,55. Os resultados mostraram que SUV_{max} pós-quimioirradiação é um preditor independente para pCR e redução de estadiamento. Todavia, valores preditivos de SUV_{max} pós-quimioirradiação são de baixa sensibilidade e especificidade para mudar o plano de tratamento no câncer de reto localmente avançado (KIM et al, 2013).

Outro objetivo avaliado além de valor preditivo foi o valor prognóstico em estudo com ¹⁸F-FDG PET realizado em estadiamento inicial. Foram recrutados 81 pacientes com câncer de reto localmente avançado submetidos à radioterapia concomitante a quimioterapia com fluorouracil e leucovorin esquema “Mayo”, e quimioterapia adjuvante no mesmo esquema nos quatro meses de pós-operatório. A cirurgia de excisão total do mesorreto foi realizada na sexta semana após o término de neoadjuvância. Foram analisados SUV_{max}, VM e TLG em relação a resposta patológica e recorrência de doença. O estudo transcorreu no período de dezembro de 2005 a julho de 2010, o seguimento médio foi de 26,4 meses. O estudo encontrou que TLG pré-tratamento é um parâmetro volumétrico que foi um fator prognóstico importante para sobrevida livre de doença. Cinco pacientes (6,2%) atingiram uma resposta patológica completa pCR após o tratamento. Nenhum dos parâmetros de ¹⁸F-FDG PET foram identificados como fator preditivo de pCR. Após um período de seguimento médio de 26,7 meses, 19 pacientes (23,5%) apresentaram recorrência local ou à distância. Em análise multivariada, incluindo parâmetros clínico patológicos, o TLG do tumor primário foi associado

com pior sobrevida livre de doença após quimioirradiação neoadjuvante (HR 20,035, 95% IC 1,726-232,559; $p=0,017$) (LEE et al, 2013).

Revisão sistemática avaliou também correlação de ¹⁸F-FDG PET com desfecho clínico em pacientes com câncer de reto localmente avançado submetidos à quimioirradiação ou radioterapia isolada pré-operatórios seguido de cirurgia radical. Como critério de inclusão os estudos deveriam ter pelo menos 10 pacientes submetidos a ¹⁸F-FDG PET ou ¹⁸F-FDG PET/CT sequencial antes após quimioirradiação em seguimento médio de 24 meses. Foi feita revisão de literatura nas bases *Pubmed/MEDLINE*, Embase, Cochrane no período de 1996 a janeiro de 2012. Foram incluídos cinco estudos elegíveis, com um total de 330 pacientes e idade média 63 anos, sendo 64% homens, o número médio de pacientes por estudo foi 61,187 pacientes realizaram ¹⁸F-FDG PET e 143 ¹⁸F-FDG PET/CT. As HR agrupadas para resposta metabólica completa versus parcial ou ausência de resposta foram 0,39 (95% IC 0,18-0,86; $p=0,02$) para sobrevida global e 0,70 (95% IC 0,16-3,14; $p=0,64$) para sobrevida livre de doença. A conclusão desta revisão sistemática foi que o uso sequencial de ¹⁸F-FDG PET mostrando resposta metabólica completa é preditivo de sobrevida global, mas não sobrevida livre de doença (KRUG et al, 2013).

Uma meta-análise recentemente publicada avaliou o papel de ¹⁸F-FDG PET na predição de resposta histopatológica à quimioirradiação neoadjuvante em pacientes com câncer de reto. A análise considerou artigos relevantes em bases do *Pubmed* e Embase compreendidos no período de janeiro de 1990 a setembro de 2013. A sensibilidade e especificidade, assim como a AUC por síntese de curvas ROC, foram calculadas. Análise por subgrupos foi conduzida para explorar fontes de heterogeneidade. Foram incluídos 31 estudos envolvendo 1.527 pacientes. A partir de PET ou PET/CT pré e pós neoadjuvância quatro parâmetros quantitativos e qualitativos foram avaliados: IR, SUV_{max} pós-terapia, resposta visual (RV) e %ΔTLG. A sensibilidade agrupada destes quatro parâmetros foi comparada sendo respectivamente 74%, 74%, 75% e 78% ($p>0,05$). A especificidade agrupada de %ΔTLG foi maior que nos outros três parâmetros (RI, SUV_{max} pós terapia e RV) e foi 81%, 66%, 64% e 67% respectivamente ($p<0,05$). Os resultados de análise de subgrupo mostraram que IR e SUV_{max} pós-terapia

apresentaram maior especificidade em predição do grau de regressão que para pCR isoladamente, sendo os valores relacionados respectivamente a grau de regressão tumoral e pCR respectivamente: [IR, 71 vs. 59% ($p=0,0275$), SUV_{max} pós-quimioirradiação 72 vs. 61% ($p=0,0178$)]. A sensibilidade diagnóstica e a especificidade de IR e SUV_{max} pós-terapia quando PET ou PET/CT foram realizados em dois tempos diferentes (durante quimioirradiação ou após término de quimioirradiação) foram 82% vs. 72% ($p=0,063$) e 78% vs. 63% ($p=0,0059$), respectivamente. O estudo concluiu que ¹⁸F-FDG PET pode ser uma potencial ferramenta não invasiva para prever resposta histopatológica e os parâmetros IR e SUV_{max} pós-terapia podem ser mais adequadas para predição de grau de resposta de resposta tumoral do que para resposta patológica completa isoladamente. Os presentes dados também sugerem que o melhor ¹⁸F-FDG PET pós tratamento pode ser realizado durante quimioirradiação (LI et al, 2014).

Um estudo conduzido com 121 pacientes com câncer de reto (T3-T4 e ou linfonodo positivo) foi negativo na avaliação de FDG-PET e CT em avaliação de resposta patológica completa pós quimioirradiação neoadjuvante. FDG-PET foi realizado antes do tratamento e quatro a seis semanas após término de quimioirradiação seguido por cirurgia de ressecção do mesorreto. A taxa de resposta patológica completa encontrada foi 21%. A taxa de resposta patológica completa foi correlacionada com PET e CT, ambos mostraram-se inadequados para distinguir pCR de resposta incompleta ($AUC=0,64$ para ambos, $p=0,97$). Entre 26 pacientes com pCR, 14 (54%) e 5 (19%) foram classificados como respondedores completos em PET e CT. Entre os 95 com resposta patológica incompleta, 63 (66%) e 90 (95%) foram classificados como respondedores incompletos em PET e CT, respectivamente. Nenhum dos parâmetros individuais de PET, incluindo pontuação de resposta visual, SUV_{med} , SUV_{max} e TLG, distinguiram acuradamente pCR ($AUC=0,57-0,73$) (GUILLEM et al, 2013).

2- OBJETIVO

Avaliar o impacto do ¹⁸F-FDG PET/TC na avaliação de resposta à terapia de quimiorradiação neoadjuvante nos pacientes com diagnóstico de câncer de reto em um hospital universitário terciário.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Aspectos Éticos

Para o desenvolvimento do projeto foram atendidas as diretrizes éticas propostas por Vieira e Hossne (1998) de:

- a. garantir a competência do pesquisador na coleta de dados;
- b. fazer o delineamento do estudo com metodologia adequada e planejada, a fim de garantir uma análise e interpretação de resultados que possa contribuir com menor margem de erro à investigação;
- c. estabelecer o consentimento esclarecido dos participantes, de tal forma que permita a elucidação sobre o objetivo do estudo, as condições do sigilo de sua identidade e a aceitação, respeitando a tomada de decisão livre e espontânea.

Para o atendimento deste último item foi formulado um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) incluindo as informações necessárias para os participantes, em linguagem compreensível ao mesmo, para sua tomada de decisão em participar do estudo (ANEXO A). No contrato de participação no estudo foram dadas as explicações sobre o objetivo da pesquisa, as condições de participação no mesmo e a garantia do atendimento caso não concordassem em participar do estudo. Quando houve a concordância, foi firmado o termo de consentimento.

O presente projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP - UFMG), número CAAE 01191912.9.0000.5149 (ANEXO B), cumprindo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

3.2- Sujeito

A amostra do presente estudo foi constituída por pacientes com câncer de reto que realizaram o exame de ¹⁸F-FDG PET/TC no CTMM da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG), encaminhados

do ambulatório de Oncologia e Coloproctologia do Hospital das Clínicas para o CTMM, em Belo Horizonte.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com adenocarcinoma de reto confirmado por histopatologia, estágio II e III, boa condição clínica e sem contraindicações para serem submetidos ao tratamento de quimioirradiação e posterior tratamento cirúrgico, com estado de desempenho de 0 a 2 (de acordo com a classificação ECOG). Os pacientes não poderiam ter história prévia de neoplasia, exceto câncer de pele do tipo não melanoma ou carcinoma de cérvix *in situ* e não deveriam ter recebido irradiação prévia da pelve. Foram considerados parte da amostra pacientes do sexo masculino ou feminino, maiores de 18 anos com capacidade de compreender o TCLE. Os pacientes deveriam ser capazes de cumprir o cronograma de visitas.

Como critérios de exclusão, não foram considerados como amostra desse estudo, pacientes com câncer de reto que não finalizaram o protocolo de quimioirradiação e/ou cirurgia.

3.3- Centro de Tecnologia em Medicina Molecular

O CTMM da Faculdade de Medicina da UFMG tem como objetivo a criação e consolidação de um pólo de desenvolvimento da tecnologia de PET/CT no Estado de Minas Gerais, em estreita colaboração com o Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN).

O CTMM está equipado com o mais moderno equipamento de PET/CT da América Latina (GE Discovery 690 – FIG. 2). O PET conta com tecnologia de ponta para detecção dos fótons de pósitrons, acelerando a obtenção da imagem e reduzindo significativamente o tempo de exame dos pacientes com excelente qualidade de imagem. Essa tecnologia reduz também a dose de radiação dos pacientes avaliados, tanto pela utilização de doses menores de ¹⁸F-FDG, quanto pelos protocolos de reconstrução de vanguarda da CT (equipamento *multislice* e de 64 canais).

FIGURA 1 - Aparelho PET/CT do CTMM



Fonte: Acervo da instituição

3.4- Coleta de Dados

A história clínica dos pacientes (dados demográficos, epidemiológicos e clínicos; exames histopatológicos e propedêuticos complementares) foram obtidos dos prontuários do CTMM e do Ambulatório Borges da Costa, por meio de uma análise prospectiva das informações coletadas.

3.5- Realização e Interpretação das Imagens

Os exames de ¹⁸F-FDG PET/CT foram realizados segundo o protocolo de aquisição do CTMM. Imagens tomográficas de emissão do topo da cabeça à raiz da coxa foram adquiridas cerca de 60 minutos após a administração endovenosa do radiofármaco (¹⁸F-FDG), dose de 3,7 MBq/Kg (0,10 mCi/Kg). As imagens tomográficas morfológicas (TC) da mesma região foram realizadas antes das imagens metabólicas, com baixa dose e sem contraste venoso apenas para criação do mapa de atenuação, sem fins diagnósticos.

A análise dos estudos de ¹⁸F-FDG PET/CT foi realizada por dois médicos nucleares, com título de especialista em Medicina Nuclear, de forma independente. As interpretações dos exames foram definidas em duas categorias: 1- **PET-negativo**: definido como ausência de qualquer área de concentração patológica do radiofármaco e 2- **PET-positivo**: quando observada a presença de captação anômala do radiofármaco, não atribuída à biodistribuição fisiológica da

¹⁸F-FDG. Em caso de discordância, a interpretação foi feita por meio de consenso entre os examinadores.

Nos pacientes com PET-positivo, as áreas anômalas de aumento da concentração do radiofármaco foram analisadas qualitativa e semiquantitativamente pelo método do valor de captação padronizado máximo (SUV_{max}), no plano transaxial (NABI; ZUBELDIA, 2002), conforme fórmula abaixo; consideradas patológicas acima de 2,5. As regiões de interesse foram normalizadas para a atividade administrada de ¹⁸F-FDG e para a superfície corporal, sendo registrado o valor máximo nos voxels em cada região ou órgão. O valor máximo encontrado foi utilizado para minimizar os efeitos de volume parcial e para aumentar a reprodutibilidade das aferições. Essa metodologia permite melhor caracterização das áreas de interesse.

$$\text{SUV}_{\text{max}} = \frac{\text{Atividade área de interesse (mCi/ml)}}{\text{Atividade administrada (mCi) / peso corporal (g)}}$$

Além da caracterização da lesão pelo SUV_{max} pré- e pós-terapia (SUV_{max1} e SUV_{max2}, respectivamente), análise volumétrica das lesões foram realizadas utilizando-se metodologia de “*point growing*” com valor de 40% (valor utilizado na prática clínica). Essa metodologia gera volumes das áreas de interesse a partir de um voxel com maior captação do ¹⁸F-FDG (“*seed point*”) e o sistema reconhece todas as áreas vizinhas com captação até com 40% do valor inicial (“*growing region*”). Após gerar o volume da lesão alvo (Vol_{40%}), o programa calcula o SUV médio do volume (SUV_{med40%}) e o produto do Vol_{40%} com o SUV_{med40%} irá determinar o TLG_{40%}, volume glicolítico total da lesão a 40%.

Em seguida, os valores de SUV_{max}, SUV_{med40%}, Vol_{40%}, TLG_{40%} das lesões de reto no PET/CT-1 (pré-terapia) e no PET/CT-2 (pós-terapia) foram calculados para cada paciente, assim como os deltas de cada variável: %ΔSUV_{max} = [(SUV_{max1} - SUV_{max2}) / SUV_{max1}] x 100, %ΔSUV_{med40%} = [(SUV_{med40%1} - SUV_{med40%2}) / SUV_{med40%1}] x 100, %ΔVol_{40%} = [(Vol_{40%1} - Vol_{40%2}) / Vol_{40%1}] x 100 e %ΔTLG_{40%} = [(TLG_{40%1} - TLG_{40%2}) / TLG_{40%1}] x 100. Os parâmetros metabólicos foram comparados

com TRG. Análise por ROC e teste de *Mann-Whitney* foi realizada para definir os parâmetros metabólicos na predição de resposta ao tratamento.

4-RESULTADOS

De março de 2012 a novembro de 2013, foram avaliados 23 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de reto que realizaram o exame ¹⁸F-FDG PET/CT para avaliação de resposta após quimioirradiação neoadjuvante. Cinco pacientes foram excluídos, sendo quatro pacientes por apresentarem doença metastática ao diagnóstico, não detectado aos métodos de imagem convencionais causando desvio do tratamento estabelecido e um paciente por óbito por causa indeterminada previamente à cirurgia sem realização do ¹⁸F-FDG PET/CT de reavaliação pós-neoadjuvância. Um paciente apresenta critérios de inclusão ainda não foi analisado, pois aguarda completar as semanas do intervalo entre pós-neoadjuvância e tratamento cirúrgico. Desse total de 23 pacientes, 17 pacientes foram incluídos no presente estudo, sendo oito homens e nove mulheres, de 26 a 73 anos, com idade média de 49,5 anos (Tabela 8).

TABELA 8 - Perfil populacional dos pacientes com câncer de reto

Características		N	%
Idade	Média	49,5	
	Variação	26 a 73 anos	
Sexo	Feminino	9	56
	Masculino	8	44

Análise pelo teste de *Mann-Whitney* não demonstrou diferença entre as análises de captação do fígado antes e após a quimioirradiação ($p=0,59$), assim como não houve diferenças estatísticas para os tempos de aquisição das imagens após a injeção de radiotraçador ($p=0,91$) para os PETs realizados nos mesmos períodos, demonstrando estabilidade nos pacientes e na metodologia aplicada. Pelo mesmo teste de *Mann-Whitney*, foram encontradas diferenças entre SUV_{max} ($p<0,0001$) (Figura 2), TLG ($p<0,0001$) (Figura 3); SUV_{med} ($p<0,0001$) (Figura 4) e $Vol_{40\%}$ ($p<0,0001$) (Figura 5) quando comparados os valores pré versus pós-quimioirradiação, indicando efeito desta terapia.

Figura 2 : SUV_{max} entre PET pré- vs. pós-neoadjuvância

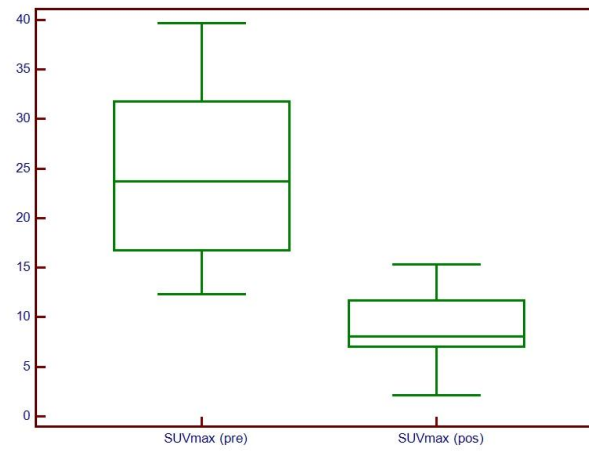


Figura 3: TLG_{40%} entre PET pré- vs. pós-neoadjuvância

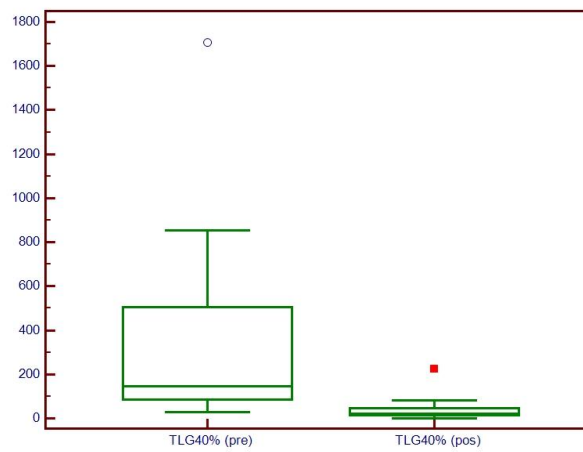


Figura 4: $SUV_{med40\%}$ pré vs. pós-neoadjuvância

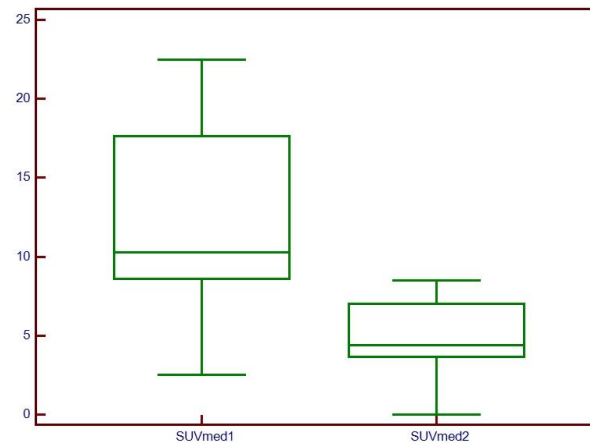
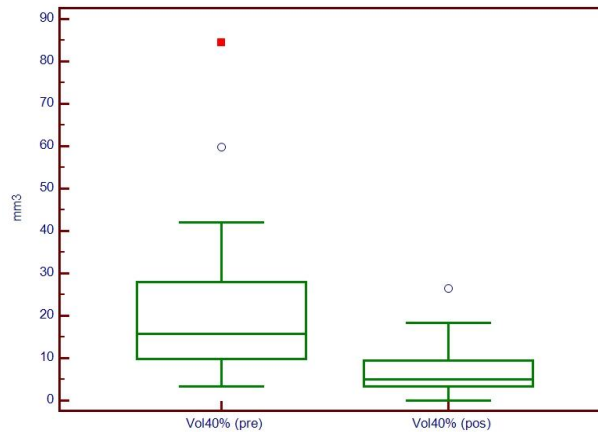


Figura 5 : $Vol_{40\%}$ entre PET pré- vs. pós-neoadjuvância



A Tabela 9 apresenta os achados histopatológicos de obtidos após cirurgia dos pacientes avaliados no presente estudo. Pelo teste *Kruskal-Wallis*, considerando pacientes respondedores como Dworak 3 e 4, versus não respondedores (Dworak 0,1 e 2) não há diferença entre as variáveis $\% \Delta SUV_{max}$ ($p=0,13$), $\% \Delta SUV_{med40\%}$ ($p=0,13$), $\% \Delta TLG$ ($p=0,55$) e $\% \Delta Vol_{40\%}$ ($p=0,83$); assim como, não houve diferença entre respondedores para SUV_{max1} ($p=0,15$), $SUV_{med1_40\%}$ ($p=0,32$), TLG_1 ($p=0,92$), TLG_2 ($p=0,84$), $vol_{1_40\%}$ ($p=0,76$) e $vol_{2_40\%}$ ($p=0,55$). Foram observadas diferenças significativas entre as seguintes variáveis: SUV_{max2} ($p=0,009$) (Figura 6) e $SUV_{med2_40\%}$ ($p=0,012$) (Figura 7)(tabela 11).

Figura 6: SUV_{max2} entre Respondedores (Dworak 3 e 4) vs. Não-Respondedores (Dworak 0-2)

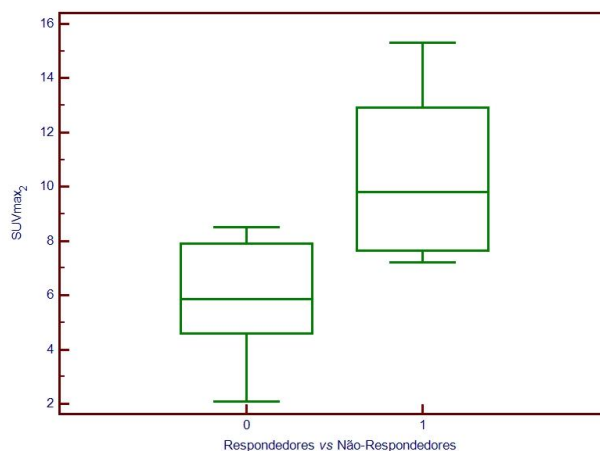
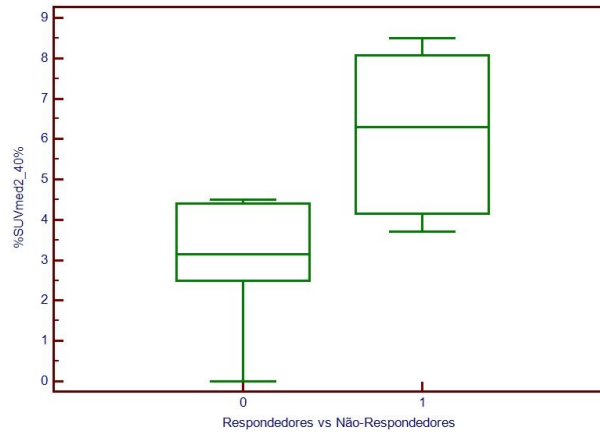


TABELA 9- Avaliação de resposta patológica após neoadjuvância nos pacientes com câncer de reto

Paciente	Grau de diferenciação	Número de linfonodos avaliados	Numero de linfonodos positivos	Dworak	TN	Margens livres	Achado operatório
1	Moderado	10	0	2	ypT3NX	Sim	
2	Bem	31	8	1	ypT3N2	Sim	
3	Moderado	7	0	1	ypT3NX	sim	
4	Bem	12	0	3	ypT3N0	Sim	
5	Pouco	17	13	3	ypT4N2	Distal envolvida	
6	Moderado	19	17	1	ypT3N2	Sim	Metástase em linfonodo da raiz artéria mesentérica
7	Moderado	13	0	2	ypT3N0	Sim	
8	Moderado	6	0	2	ypT3NX		
9	Sem tumor residual	Não foram identificados linfonodos	0	4	ypT0NX	Sim	
10	Moderado	8	0	3	ypT2NX	Sim	
11	Moderado	12	0	0	ypT2N0	Sim	
12	Moderado	10	6	1	ypT2NX	Sim	
13	Moderado	3	0	1	ypT1NX	Sim	
14	Sem tumor residual	3	0	1	ypT1NX	Sim	Metástase hepática
15	Sem tumor	3	0	4	ypT0NX	Sim	

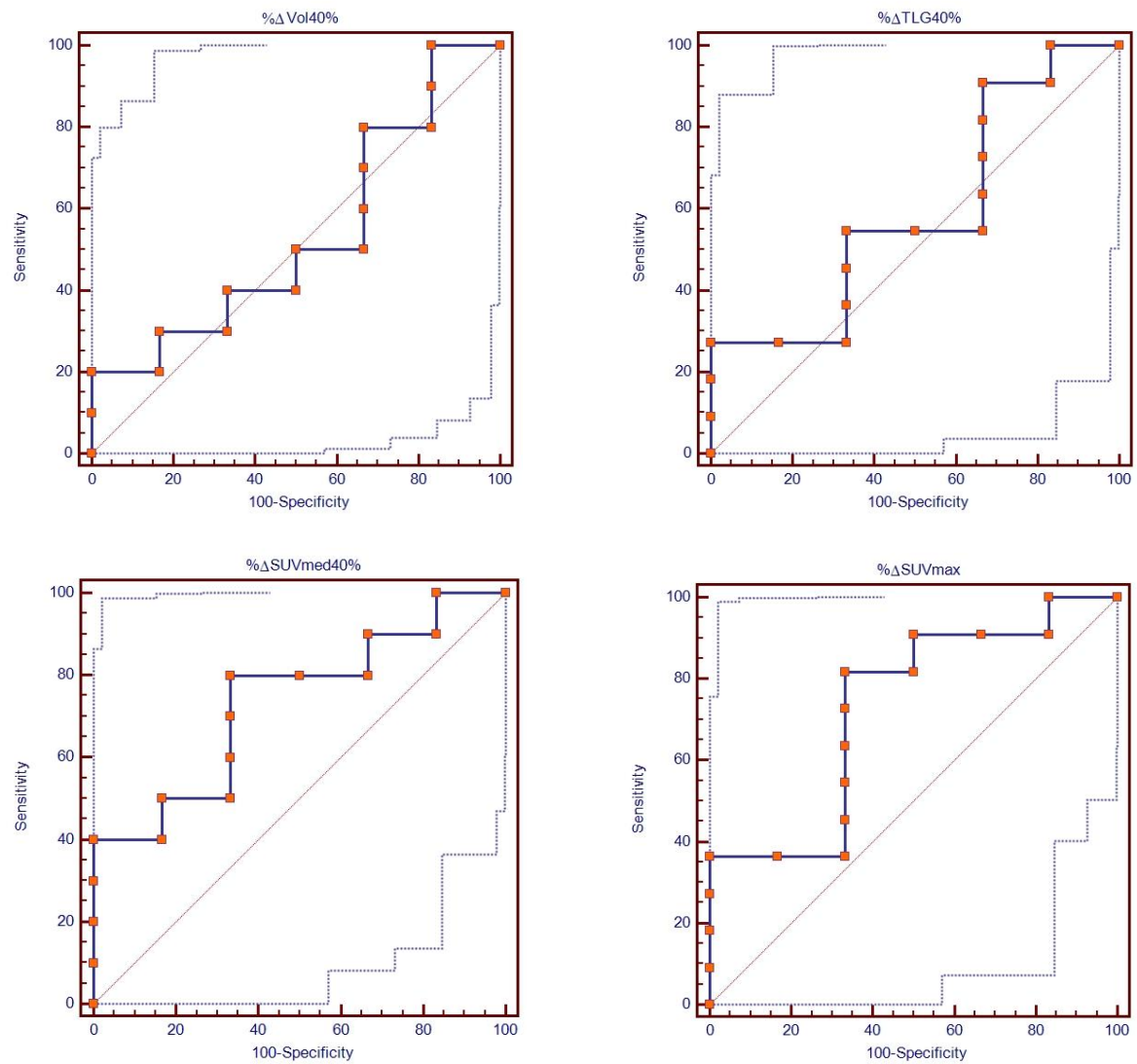
residual							
16	Sem	tumor	9	0	4	ypT0NX	Sim
residual							
17	Moderado		19	15	0	ypT4N2	Sim
							Implante peritoneal

Figura 7: SUV_{med2_40%} entre pacientes respondedores (Dworak 3 e 4) vs. não-respondedores (Dworak 0,1 e 2)



Quando analisamos as variáveis através da curva ROC, os resultados foram pouco significativos: a) $\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}}$ apresentou AUC=0,733, IC: 0,459 a 0,918, $p=0.08$, com ponto de referência em 68,8 com 80% de sensibilidade e 66,7% de especificidade; b) $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ com AUC=0,727, IC: 0,462 a 0,910, $p=0,11$, com ponto de referência em 68,8 com 81,8% de sensibilidade e 66,7% de especificidade; c) $\% \Delta \text{TLG}$ foi AUC=0,591, IC: 0,332 a 0,818, $p=0.56$, com ponto de referência em 85,1 com 54,5% de sensibilidade e 66,7% de especificidade e d) $\% \Delta \text{Vol}_{40\%}$ apresentou AUC=0,533, IC: 0,274 a 0,780, $p=0.84$, com ponto de referência em 59,6 com 50% de sensibilidade e 50% de especificidade (Figura 8) (tabela 11).

Figura 8: Curvas ROC com os parâmetros $\% \Delta \text{Vol}_{40\%}$, $\% \Delta \text{TLG}_{40\%}$, $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ e $\% \Delta \text{SUV}_{\text{Mean40\%}}$ considerando respondedores (Dworak 3 e 4) .



Analisando separadamente os pacientes respondedores com resposta patológica completa, Dworak 4, há diferenças entre $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ ($p=0,013$) (Figura 9), $\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}}$ ($p=0,02$) (Figura 10), mas não para $\% \Delta \text{TLG}$ ($p=0,09$) e $\% \Delta \text{Vol}_{40\%}$ ($p=0,18$). As outras variáveis se mantiveram como estão, mesmo após a modificação. As únicas com diferenças se mantiveram também: $\text{SUV}_{\text{max}2}$ ($p=0,003$) (Figura 11) e $\text{SUV}_{\text{med}2_40\%}$ ($p=0,003$) (Figura 12) (Tabela 10).

Figura 9: $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ entre respondedores (Dworak 4) vs. não-respondedores (Dworak 0-3)

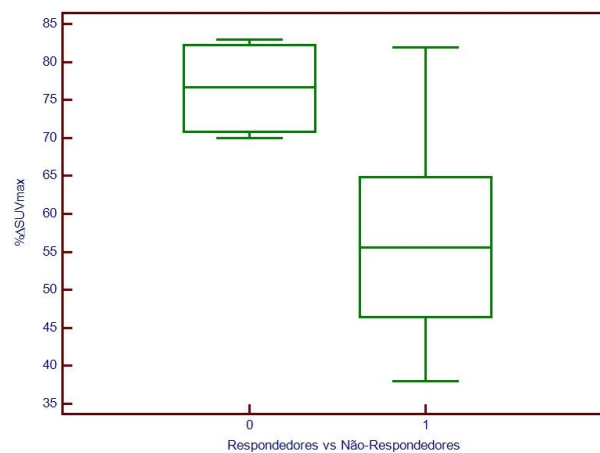


Figura 10: $\% \Delta \text{SUV}_{\text{med}_40\%}$ considerando respondedores (Dworak 4) vs. não-respondedores (Dworak 0-3)

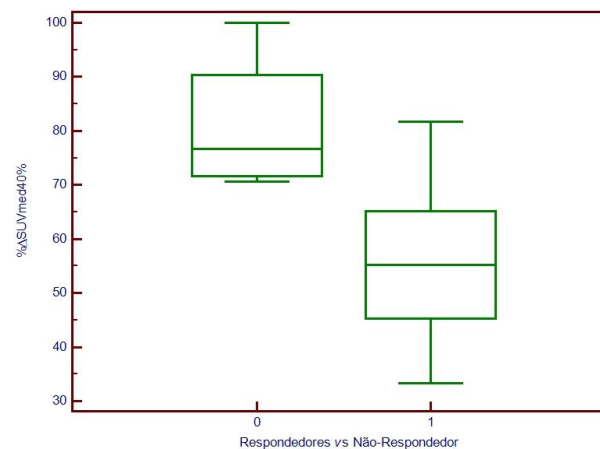


Figura 11 : SUV_{max2} entre respondedores (Dworak 4) vs. não-respondedores (Dworak 0- 3)

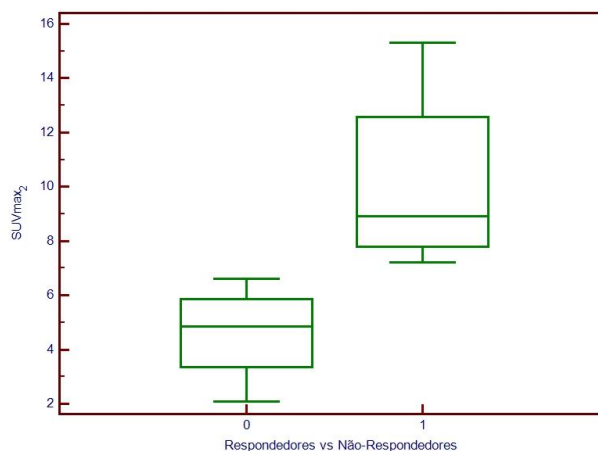
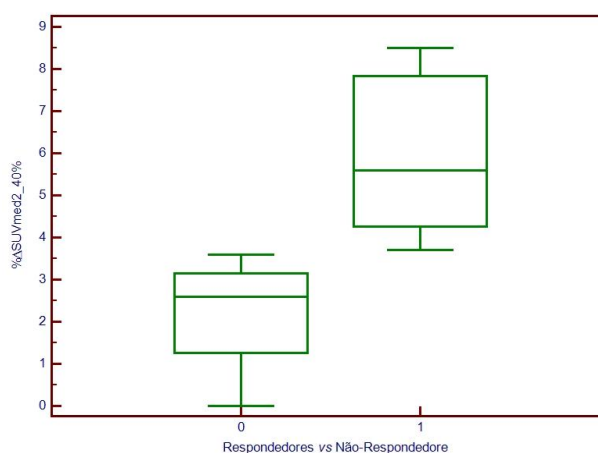


Figura 12: $SUV_{med2_40\%}$ entre respondedores (Dworak 4) vs. não-respondedores (Dworak 0-3)



Novas análises foram feitas com as curvas de ROC e os valores se mostraram mais significativos: a) $\% \Delta SUV_{max}$ com $AUC=0,923$, IC: 0,688 a 0,996, $p=0,0001$, com ponto de referência em 68,8 com 84,6% de sensibilidade e 100% de especificidade; b) $\% \Delta SUV_{med40\%}$ com $AUC=0,896$, IC: 0,642 a 0,991, $p=0,0001$, com ponto de referência em 68,8 com 83,3% de sensibilidade e 100% de especificidade; c) $\% \Delta TLG$ com $AUC=0,788$, IC: 0,527 a 0,945, $p=0,03$, com ponto de referência em 85,1 com 61,5% de sensibilidade e 100% de especificidade e d) $\% \Delta Vol_{40\%}$ com $AUC=0,729$, IC: 0,455 a 0,915, $p=0,11$, com

ponto de referência em 58 com 50% de sensibilidade e 75% de especificidade (Figura 13) (Tabela 12).

Figura 13: Curvas ROC com os parâmetros $\% \Delta \text{Vol}_{40\%}$, $\% \Delta \text{TLG}_{40\%}$, $\% \Delta \text{SUV}_{\text{max}}$ e $\% \Delta \text{SUV}_{\text{Mean40\%}}$ considerando respondedores Dworak 4.

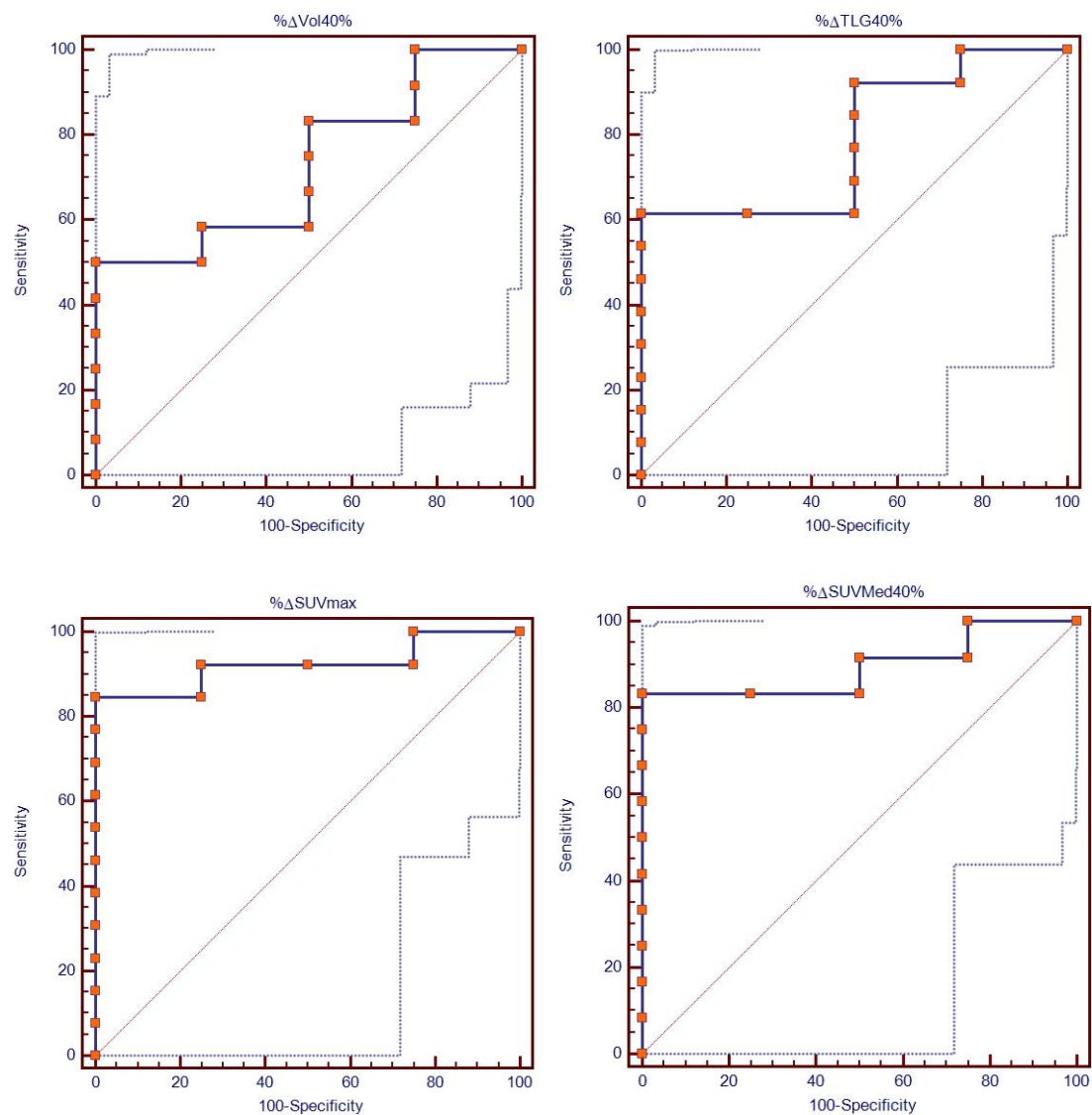


Tabela 10- Resultado Final das Variáveis de PET

Variável	Resposta Patológica			
	Respondedor Dworak (3,4) Média ± SD	Não-Respondedor Dworak (0-2) Média ± SD	Respondedor Dworak (4) Média ± SD	Não-Respondedor Dworak (0-3) Média ± SD
SUV _{max1}	19.7 ± 9.3	25.8 ± 8.5	23.0 ± 11.1	24.2 ± 8.9
SUV _{max2}	5.3 ± 2.2	10.4 ± 2.9	5.4 ± 1.0	9.6 ± 3.5
SUV _{med1_40%}	10.7 ± 4.5	13.5 ± 6.0	12.3 ± 5.5	12.7 ± 5.8
SUV _{med2_40%}	2.6 ± 1.7	6.0 ± 1.9	2.9 ± 0.6	5.5 ± 2.4
TLG _{1_40%}	259.1 ± 255.0	379.8 ± 490.6	342.1 ± 314.2	344.8 ± 460.9
TLG _{2_40%}	26.5 ± 31.4	43.2 ± 59.6	17.2 ± 4.8	42.8 ± 57.1
Vol _{1_40%} (mm3)	21.0 ± 11.8	24.4 ± 25.1	24.7 ± 13.0	23.1 ± 23.5
Vol _{2_40%} (mm3)	7.3 ± 6.9	7.3 ± 7.1	6.1 ± 2.5	7.5 ± 7.5
%ΔSUV _{max} (%)	72.0 ± 11.6	56.9 ± 13.5	74.4 ± 6.3	58.5 ± 14.3
%ΔSUV _{med40%} (%)	75.1 ± 17.5	56.5 ± 15.2	74.7 ± 5.3	59.5 ± 18.5
%ΔTLG _{40%} (%)	87.4 ± 15.4	71.2 ± 38.0	91.8 ± 5.1	72.6 ± 35.9
%ΔVol _{40%} (%)	65.9 ± 31.0	47.1 ± 47.9	69.9 ± 16.2	49.0 ± 47.0

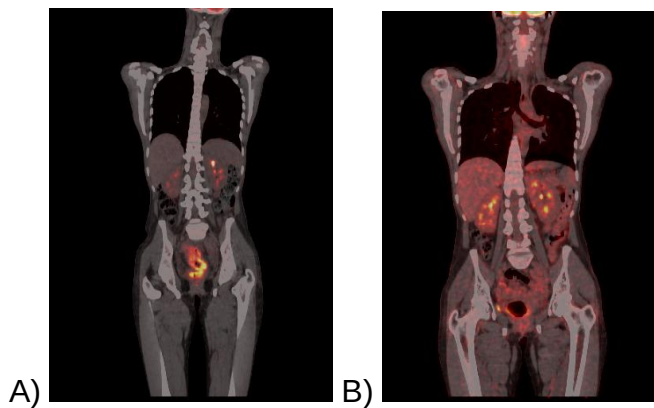
Tabela 11- Resultado Final das Análise ROC

Variável	Ponto Corte (%)	Respondedor vs Não-Respondedor*					Respondedor vs Não-Respondedor**				
		Sen (%)	Esp (%)	Acc (%)	VPP (%)	VPN (%)	Sen (%)	Esp (%)	Acc (%)	VPP (%)	VPN (%)
%ΔSUV _{max}	68.8	86	100	94	86	100	57	100	82	57	100
%ΔSUV _{med40%}	68.8	86	100	94	86	100	57	100	82	57	100
%ΔTLG _{40%}	85.1	50	86	65	50	86	60	100	76	60	100
%ΔVol _{40%}	59.6 [§]	44	25	35	44	25	40	100	65	40	100

Nota: * Respondedor (Dworak 3 e 4); ** Respondedor (Dworak 4); Sen: sensibilidade; Esp: especificidade; Acc: acurácia; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; § : ponto de corte para o grupo de respondedor (Dworak 4) foi de 58%.

As Figuras de 14 a 16 ilustram casos típicos das imagens de ¹⁸F-FDG PET/CT na avaliação de resposta terapêutica em pacientes com câncer de reto que se submeteram ao tratamento quimioirradiação.

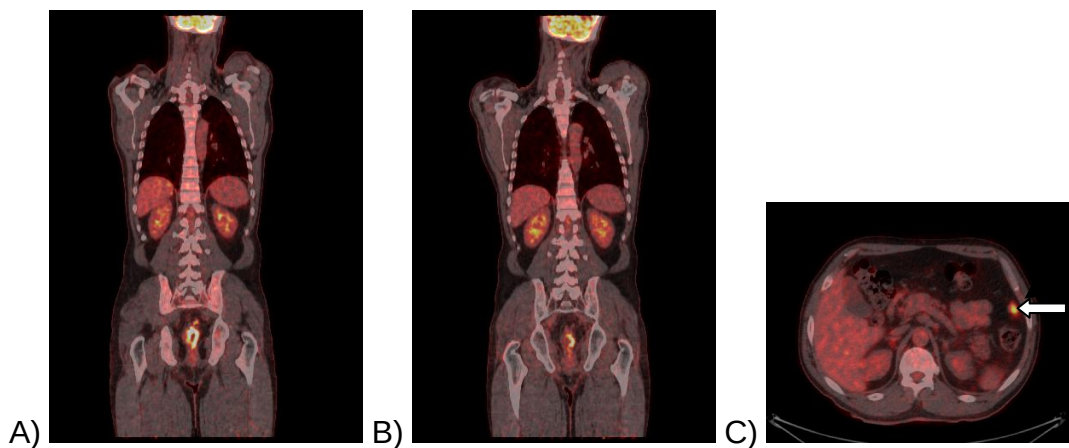
FIGURA 14: Imagens de ¹⁸F-FDG PET/CT de paciente com câncer de reto respondedor à quimioirradiação



Nota: (A) Corte coronal demonstrando hipermetabolismo em reto pré-neoadjuvância. (B) Corte coronal demonstrando muito discreto hipermetabolismo em reto pós-neoadjuvância.

Fonte: Acervo da instituição

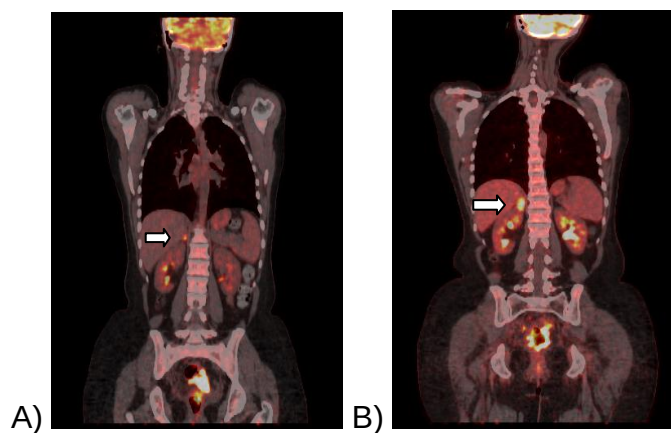
FIGURA 15: Imagens de ¹⁸F-FDG PET/CT de paciente com câncer de reto não respondedor à quimioirradiação.



Nota: (A) Imagem demonstrando hipermetabolismo em reto pré-neoadjuvância. (B) Corte coronal evidenciando hipermetabolismo moderado em reto após neoadjuvância. (C) Corte axial evidenciando implante em omento pós-neoadjuvância, caracterizando progressão da doença.

Fonte: acervo da instituição

FIGURA 16: Imagens de ¹⁸F-FDG PET/CT de paciente com câncer de reto com impacto no estadiamento inicial.



Nota: (A) Corte coronal demonstrando hipermetabolismo em topografia de glândula supra-renal direita nas imagens pré-neoadjuvância não detectada pelos métodos convencionais de imagem e intenso hipermetabolismo em reto. (B) Corte coronal demonstrando hipermetabolismo em glândula supra-renal direita mais intenso após neoadjuvância além de intenso hipermetabolismo em reto. Biópsia da lesão confirmou metástase.

Fonte: acervo da instituição

5- DISCUSSÃO

O perfil populacional da amostra revelou padrão de prevalência do câncer de reto entre os sexos com uma relação mulher/homem de 1,2 :1,0, concordando com a literatura que mostra extensas variações mundiais com padrões geográficos similares entre homens e mulheres (GLOBOCAN, 2012). A idade média apresentada pelos pacientes ao diagnóstico (49,5 anos) foi inferior à da literatura descrita como 70 anos, o que pode ser reflexo da pequena amostra que limita o poder estatístico desta variável, também pode se considerar que nos pacientes do ambulatório de Oncologia o aumento de idade se correlaciona ao aumento de comorbidades graves que constituem critérios de exclusão do estudo (GLIMELIUS et al, 2013).

Conforme descrito nos resultados, no presente estudo, foram encontradas diferenças significativas das variáveis SUV_{max2} ($p=0,009$) e $SUV_{med2_40\%}$ ($p=0,012$) com resposta anatomopatológica considerando respondedores pacientes (Dworak 3 e 4) e não respondedores (Dworak 0, 1 e 2). Esses valores encontrados no exame de avaliação de resposta em PET/CT2 tornam atrativas para predição de bons respondedores Guerra et al (GUERRA et al , 2009) também demonstrou que SUV_{max} pós terapia foi o melhor preditor de resposta patológica, utilizando-se os critérios de Mandard. Os valores de SUV_{max2} encontrados pelos pesquisadores Guerra et al. (GUERRA et al , 2009) para os respondedores foram $3,6\pm1,4$ e para não respondedores $6,6\pm2,1$ ($p=0,0009$), enquanto o presente estudo evidenciou valores ($5,3\pm2,2$ e $10,4\pm2,9$ respectivamente) um pouco mais altos(Tabela 10). Tal diferença pode ser relacionada à metodologia aplicada no presente estudo (correção pela massa magra dos pacientes, em vez do peso corporal, normalmente utilizado e tempo de captação pós-injeção do ¹⁸F-FDG).

Estudo conduzido por Kim et al (KIM et al, 2013) realizou análises uni e multivariadas e encontrou de forma semelhante em SUV_{max} pós-quimioirradiação um preditor independente para pCR. Os valores de predição quanto a pCR, SUV_{max} pós-quimioirradiação revelou-se um valor com sensibilidade de 60,4% e especificidade de 65% e acurácia de 55,9%, com um valor de corte de 3,7. Com

relação à pCR, SUV_{max} pós-quimioirradiação revelou-se novamente como parâmetro significativo com sensibilidade de 73,7%, especificidade 63,7% e acurácia de 64,9% para um valor de corte de 3,55. Os resultados mostraram que o estudo considera, todavia que os valores preditivos de SUV_{max} pós-quimioirradiação são de baixa sensibilidade e especificidade para mudar o plano de tratamento no câncer de reto localmente avançado.

Considerando apenas os pacientes com resposta patológica completa, o presente estudo encontrou resultados positivos para $\% \Delta SUV_{med_40\%}$ na análise por meio de curvas ROC com ponto de corte de 68,8 com 83,3% de sensibilidade e 100% de especificidade. Semelhante valor preditivo para determinação da pCR foi encontrada na $\% \Delta SUV_{max}$ com ponto de corte de 68,8 com 84,6% de sensibilidade e 100% de especificidade. A literatura descreve estes parâmetros como preditores de resposta como no estudo de Janssen et al (JANSSEN et al, 2012) que avaliou predição de resposta em 30 pacientes e validou o resultado em outro grupo de 21 pacientes foi encontrado por análise por curva ROC com *Area Under the Curve* (AUC)=0,98, $\% \Delta SUV_{max}$ com um valor de corte de 48%, valor relativamente menor ao evidenciado no presente estudo. A aplicação deste valor de corte no grupo de validação resultou em especificidade e sensibilidade de 93% e 83%, respectivamente. Janssen et al (JANSSEN et al, 2012) chega a propor intervenções cirúrgicas menos invasivas ou mesmo uma prática “*wait and see*” baseado na positividade de $\% \Delta SUV_{max}$. Ao utilizar o valor de 68,8% para $\% \Delta SUV_{max}$ na amostra atual, o presente estudo apresentou valores de especificidade sensibilidade 100% e 86% respectivamente; apesar dos valores distintos entre os estudos.

No estudo de Everaert et al (EVERAERT et al, 2011) também por análise de ROC foram descritos $\% \Delta SUV_{med}$ e $\% \Delta SUV_{max}$ positivos para avaliar resposta histopatológica de uma forma geral, não apenas pCR. Foram encontrados $\% \Delta SUV_{max}$ (55,8% vs.37,4%, $p = 0,023$) e $\% \Delta SUV_{med}$ Com o valor de referência de 24.5% para a variável $\% \Delta SUV_{med}$, os autores evidenciaram sensibilidade e especificidade de 80% e 72%, respectivamente Everaert et al (EVERAERT et al, 2011) e demonstrou que $\% \Delta SUV_{max}$ foi melhor discriminador que $\% \Delta SUV_{med}$ na predição desta resposta e concluiu que as figuras de máxima

acurácia e valor preditivo positivo para $\Delta\%SUV_{med}$ e $\Delta\%SUV_{max}$ são muito baixos para justificar modificação no protocolo na terapia padrão dos pacientes, em desacordo com Janssen et al (JANSSEN et al, 2012). Diferentemente do valor apresentado por Everaert et al (EVERAERT et al, 2011), o presente estudo evidenciou valor de referência de 68,8% para $\% \Delta SUV_{med_40\%}$ com sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 86%, 100%, 86% e 100%, respectivamente. Tal diferença deve estar relacionada à metodologia utilizada no estudo de Everaert et al (EVERAERT et al, 2011) para a geração dos volumes tumorais através de imagens de PET.

Estudo de Huh et al (HUH et al, 2012) demonstrou que $\% \Delta SUV_{max}$ conseguiu prever resposta patológica significativamente entre respondedores e não-respondedores (62,6% vs. 31,2%, $p=0,001$), diferentemente do presente estudo para $\% \Delta SUV_{max}$ (72% vs. 56,9%). Os parâmetros seguintes foram obtidos usando um valor de corte de $\% \Delta SUV_{max}$ de 53% para definir resposta à terapia, sendo a sensibilidade de 75%, a especificidade de 73,2% (confrontados com 68,8% de referência de especificidade e sensibilidade de 100% e 86% respectivamente). Os autores ressaltaram, todavia que não é possível prever o desfecho oncológico em longo prazo ou o tempo correto para reestadiamento com ¹⁸F-FDG PET/CT.

Da mesma forma SUV_{max2} , e $\% \Delta SUV_{max}$ foram marcadores importantes no estudo de Hur et al (HUR et al, 2011) que descreveu que uma média baixa de pós SUV_{max} e uma média alta na $\% \Delta SUV_{max}$ os quais apresentaram melhor resposta tumoral (grau de regressão 1 e 2 por critérios Mandard). O estudo concluiu que ¹⁸F-FDG PET é um método útil para avaliar resposta tumoral após quimioirradiação neoadjuvante no câncer de reto sendo os melhores valores correlacionados com resposta patológica ao tratamento SUV_{max} pós-terapia e $\% \Delta SUV_{max}$, especialmente com pCR (HUR et al, 2011).

Ao considerar os respondedores apenas aqueles com resposta patológica completa, Dworak 4, evidenciou-se também predição de resposta patológica com $\% \Delta TLG$ com ponto de referência em 85,1 com 61,5% de sensibilidade e 100% de especificidade. O artigo de Sun et al (SUN et al, 2013) também encontrou no $\% \Delta TLG$ o parâmetro mais significativo que os outros

analisados (SUV_{max} , SUV_{med} , VM, TLG e $\% \Delta$ para cada um destes parâmetros). Entretanto os autores usaram para dicotomização Dworak considerando respondedores pacientes TRG 3-4 e não respondedores TRG 0-2. $\% \Delta$ TLG mostrou-se bom preditor para avaliar resposta à terapêutica ($\% \Delta$ TLG 94,22% vs. 85,63% respectivamente para pCR e não respondedores), distinto do evidenciado no presente estudo de 85,1% de referência com 60% de sensibilidade e 100% de especificidade). Vale salientar que as caracterizações entre respondedores foram distintas entre os estudos.

Uma das limitação do presente estudo na avaliação de resposta terapêutica à quimio-radioterapia neoadjuvante em paciente com câncer de reto está relacionada à pequena amostragem de pacientes até o momento, o que restringe o poder das análises estatísticas. Considerando uma meta-análise recentemente publicada e que englobou maior número de pacientes (1527 pacientes) Li et al (LI et al, 2014), os melhores parâmetros encontrados foram SUV_{max2} e principalmente, $\% \Delta$ TRP para determinação de pCR isoladamente. O resultados de análise de subgrupo mostraram que $\% \Delta$ e SUV_{max} pós-terapia apresentaram maior especificidade em predição grau de regressão tumoral do que pCR isoladamente. Os valores relacionados respectivamente para regressão tumoral e pCR foram: $\% \Delta$ SUV, 71% vs. 59% ($p=0,0275$) e SUV_{max} pós-quimioirradiação 72% vs. 61% ($p=0,0178$).

Outra limitação do presente estudo está relacionada ao curto período de seguimento, o que impediu de avaliar os parâmetros de ¹⁸F-FDG PET/TC no desfecho clínico dos pacientes para as análises de sobrevidas descritas por Lee et al (LEE et al, 2013), que encontrou $\% \Delta$ TLG do tumor primário associação com pior sobrevida livre de doença após quimioirradiação neoadjuvante; ou a revisão sistemática de Krug et al (KRUG et al, 2013) que demonstraram o valor da resposta metabólica completa do ¹⁸F-FDG PET/TC como preditor de sobrevida global, mas não de sobrevida livre de doença. Ainda há proposta de continuidade do estudo a fim de recrutar pacientes até completar um total de 30.

6-CONCLUSÃO

É notório e imprescindível o interesse em avaliar resposta à quimioirradiação neoadjuvante no câncer de reto de forma não invasiva com ¹⁸F-FDG PET/TC. Estes estudos, em sua maioria, compreendem um número limitado de pacientes. Por meio da repetição desses estudos, alguns parâmetros calculados a partir de ¹⁸F-FDG PET/TC têm se destacado na literatura com SUV_{max2}, %Δ SUV_{max}, %ΔSUV_{med}, %ΔVM e %ΔTLG. O presente estudo confirmou o poder preditor das variáveis SUV_{max2} e SUV_{med2} nos pacientes respondedores Dworak 3 e 4. Considerando apenas aqueles pacientes com resposta patológica completa, os parâmetros, %ΔSUV_{max}, %ΔSUV_{med} e %Δ TLG foram importantes. O tempo exato de ¹⁸F-FDG PET/TC de reavaliação pós neoadjuvância não foi unanimidade nos estudos, todavia devido à resposta inflamatória secundária decorrente da quimioirradiação, idealmente deve se realizar o mais tardiamente possível, preferencialmente alguns dias anteriores da cirurgia. A confiabilidade desses resultados deve ser aplicada a um número maior de pacientes e ainda não é possível deixar de oferecer cirurgia radical aos pacientes respondedores. Vale salientar que há necessidade de se padronizar a metodologia dos exames de ¹⁸F-FDG PET/TC para que os resultados possam ser comparados.

7- REFERÊNCIAS

AMBROSINI, V. et al. PET/CT imaging in different types of lung cancer: an overview. *Eur. J. Radiol.*, v.81, n.5, p.988-1001, 2012.

BIPAT, S. et al. Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging—A Meta-Analysis. *Radiology*, v. 232, p.773–783, 2004.

CARSTENSEN, A. et al. Indeterminate Pulmonary Nodules at Colorectal Cancer Staging: A Systematic Review of Predictive Parameters for Malignance. *Ann Surg Oncol.* v.20, p.4022–4030, 2013.

CDC, Cancer Screening — United States, 2010
<<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6103a1.htm>> Acesso em dezembro de 2013

CHENG, L., et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol.*v. 34 n.6, p.573-80, 2011.

CUNNINGHAM,D., et.al. Colorectal Cancer.*Lancet*,v.375, p.1030-47,2010.

De VITA, et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Cancer of the Rectum, , 9th Edition, p.1127. 2011

DICKMAN,R. et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: a comparative study. *Radiation Oncology*, v.8:p.278, 2013.

EDGE, S. B. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer 7th Edition, 2010.

EVERAERT, H. et al.; Prediction of response to neoadjuvant radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer by means of sequential ¹⁸F-FDG PET. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol 80, p. 91-96, 2011.

FENOGLIO-PREISER, C et al. *Gastrointestinal pathology: an atlas and text*. 3.ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

GLIMELIUS, B et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . *Annals of Oncology*, Vol.24, p.81-88, 2013.

GRASSETTO,G., et al.; F-18 FDG PET/CT in Rectal Carcinoma Where Are We Now? *Clin Nucl Med*, v.36,p.884–888, 2011.

GEUS-OEI,LF, et al. Monitoring and predicting response to therapy with ¹⁸F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med*.v.50,p.43-54, 2009.

GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.Disponível em <<http://globocan.iarc.fr>> acesso em fevereiro de 2014.

GOLDBLUM, J.R., ODZE,R.D., *Surgical Pathology of the GI Tract, liver, biliary tract and pancreas*. 2 ed. Philadelphia, Saunders Elvsevier, 2009.

GOODENBERGER,Mc. K, LINDOR, M.N. *Lynch Syndrome and MYH-Associated Polyposis Review and Testing Strategy*. *J Clin Gastroenterol*, v. 45 p. 488-498. 2011.

GUERRA,L. et al. Change in glucose metabolism measured by ¹⁸F-FDG PET/CT as a predictor of histopathologic response to neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Abdominal Imagin.*,v. 36, p. 38-45, 2011.

GUILLEM, J.G.,et al.Neither FDG-PET nor CT Can Distinguish Between a

Pathological Complete Response and an Incomplete Response After Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *Annals of Surgery*, v. 258, p.289-295, 2013.

HERBERSTO, R. A., et al. The expanding role of PET technology in the management of patients with colorectal cancer. *Annals of Oncology* v.18, p.1774–1781, 2007.

HOPKINS, S., FAKIH,M., YANG, G.Y. Positron emission tomography as predictor of rectal cancer response during or following neoadjuvant chemoradiation. *World J Gastrointest Oncol*, 2010,v.15, p. 213-217.

HORTON, K, et al. Spiral CT of Colon Cancer: Imagin Features and Role in Management. *Radiographics*; v. 20, p. 419-430, 2000.

HUH, J.W. The Predictive Role of Sequential FDG-PET/CT in response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation. *Am. J Clin Oncol*; v. 35, p. 340-344, 2012.

HUR, H. et. al. ¹⁸F-Fluoro-Deoxi-Glucose Positron Emission Tomography in Assessing Tumor Response to Preoperative Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Journal of Surgical Oncology* v.103, p.17-27,2011

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.*Incidência do Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância*,p.55 Rio de Janeiro: Inca, 2014.

JANSEN, M.H.M. et al. PET-based treatment response evaluation in rectal cancer: prediction and validation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, v. 82, No. 2, p. 871–876, 2012.

KAPPOR, V.; MCCOOK, B. M.; TOROK, F. S. An Introduction to PET-CT Imaging.

RadioGraphics, v.24, p.523-543, 2004.

KIM, J. et. al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET-CT for tumor response in patients with locally advanced rectal cancer treated by preoperative Chemoradiotherapy. *Int. J Colorectal Dis.* v. 28, p. 1217-1224, 2013.

KING, A.; SELAK, M. A.; GOTTLIEB, E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene*, v.25, p.4675-4682, 2006.

KIRKE, R.,et. al. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; v.4,p.569-571.

KOPPENOL, W. H.; BOUNDS, P. L.; DANG, C. V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer*, v.11, p.325-337, 2011.

KOSTAKOGLU, L.; LAGRESS JR.; H.; GOLDSMITH, S. J. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics*, v. 23, p.315-340, 2003.

KRUG, B. et al. A systematic review of the predictive value of ¹⁸F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Colorectal Disease*, v.15, p. 627-633, 2013.

LARDINOIS, D. et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N. Engl. J. Med.*, v.348, p.2500-2507, 2003.

LEE, J.S. et. Al. Clinical implications of FDG-PET/CT initial in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemorradiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* v.71, p1201-1207, 2013.

LI, C. et. Al. ¹⁸F-FDG PET predicts pathological response to preoperative chemoradiotherapy in patients with primary rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Nucl Med*, 2014.

LINDSETMO, RO, JOH, YG, DELANOY, CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*, v.14, p. 3281-3289, 2008.

LOW, G. et. al. The role of imaging in the pre-operative staging and post-operative follow-up of rectal cancer. *Surgeon*, v.6, n.4, p.222-31, 2008.

MAC FARLANE, J.K., RYALL, R.D.H., HEALD, R.J. Mesorectal excision for rectal cancer. *The Lancet*, v.341, p. 457-460, 1993.

MAC GREGOR, T. P., MAUGHAN, T. S., SHARMA, A. R. Pathological grading of regression following neoadjuvant chemoradiation therapy: the clinical need is now *J Clin Pathol*, v.65, p. 867-871, 2012.

MCCOURT, M. ARMITAGE, J., MONSON, J. R.T, Rectal Cancer, *Surgeon*, v.7, p.162-9, 2009.

MERCURY Study Group, Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study, *BMJ*, v.33, p.779-782, 2006.

MERCURY Study Group, Extramural Depth of Tumor Invasion at Thin-Section MR in Patients with Rectal Cancer: Results of the MERCURY Study, *Radiology*, v.243, p.132-139, 2007.

METTLER, F. A. J.; GUIBERTEAU, M. J. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 5th Ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2006.

NABI, H. A.; ZUBELDIA, J. M. Clinical applications of F18-FDG in oncology. *J. Nucl. Med. Technol.*, v. 30, p. 3-9, 2002.

NCCN. *Clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer*, 2014. Version 2.2014.

<http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#rectal>. Acesso em dezembro de 2013

OMS. Organização Mundial da Saúde. 2013. *The top of 10 causes of death*. Disponível em < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> >. Acesso em: janeiro de 2014.

ROBBINS, S. L. *Patologia estrutural e funcional*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2010.

ROHREN, E. M.; TURKINGTON, T. G.; COLEMAN, R. E. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*, v. 231, n. 2, p. 305-332, 2004.

ROH, MS, et al.; Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 *J. Clin. Oncol.*, v.27,p.5124-5130, 2009.

SAUER R, Becker et al.; Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, v.35, p.1731-1740, 2004.

SIEGEL R., NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer Statistics 2013. *CA Cancer J Clin* v. v.3, p.11-30, 2013

SIEGEL, R.et. al Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. v 61,n.4, p. 212-36, 2011

SUN, W.et. al. The role of sequential ¹⁸F-FDG PET/CT in predicting tumor response after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Colorectal Disease*, v.15, p. 231-238, 2013.

TAGLIABUE,L., The emerging role of FDG PET/CT in rectal cancer management: is it time to use the technique for early prognostication? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* v.40,p.652–656,2013.

TAYLOR, F.G.M. et. al. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circunferencial Ressection Margin Predicts Disease-Free Survival and Local Recurrence: 5-Year Follow-Up Results of the Mercury Study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 32, p.34-43, 2014.

TER-POGOSSIAN, M. M. et al. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PET). *Radiology*, v.114, p.89-98,1975.

TUDYKA, V. et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review *Eur J Surg Oncol*.p.1-7, 2013.

TURKINGTON, T. Introduction to PET instrumentations. *J. Nucl. Med. Technol.*, v.29, p.4-11, 2001.

WALH, R. L. et al. *Principles and practice of positron emission tomography*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002.

WARBURG, O. On the origin of cancer cells. *Science*, v.123, p.309-314, 1956.

WU, W.; ZHAO, S. Metabolic changes in cancer: beyond the Warburg effect. *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, Shanghai, v.45, n.1, p.18-26, 2013.

VALK,P.E. et al., *Positron Emission Tomography Clinical Practice* Londres:
Springer, p.147-156 ,2006.

VIKRAM,R., REVATHY,B. I. PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and
follow-up of colorectal cancer. *Cancer Imaging*, 2008.

8-ANEXOS

8.1-ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: ¹⁸F-FDG PET/CT NO ESTADIAMENTO E NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA À QUIMIO-RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE RETO

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ RG: _____ CPF: _____

1- O QUE É O ESTUDO?

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar voluntariamente de um estudo que envolve a administração de uma substância conhecida como “contraste radioativo” (¹⁸F-FDG) que irá melhorar a visualização de células cancerígenas no tumor e nos linfonodos (gânglios) e, eventualmente, em outras áreas do corpo. O estudo será feito através de uma máquina denominada PET-CT. As informações que este estudo irá trazer ao seu médico oncologista/cirurgião serão muito importantes, pois seu médico poderá avaliar melhor sua doença e irá definir o melhor tratamento que o(a) Sr(a) irá receber. Esse exame diagnóstico alternativo está sendo oferecido ao(à) Sr(a), como forma de auxiliar outros exames realizados (ex.: tomografia computadorizada). Para que o(a) Sr(a) possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

2- POR QUÊ TENHO QUE FAZER ESSE EXAME?

Até o momento, várias técnicas vêm sendo utilizadas no diagnóstico e no estadiamento inicial dos tumores malignos de reto e dos gânglios contendo células cancerígenas. Entretanto, em muitas situações, alguns gânglios não são visualizados e deixam de ser tratados. Assim, o tratamento da doença poderá ficar prejudicado e o câncer poderá retornar ou mesmo se espalhar em outras áreas do corpo.

O exame com ¹⁸F-FDG tem apresentado bons resultados no diagnóstico e no estadiamento do câncer e dos gânglios invadidos por células cancerígenas. Os estudos realizados até o momento mostraram que o exame com ¹⁸F-FDG identificou maior número de gânglios contendo células cancerígenas do que a tomografia computadorizada. Assim, esperamos que este estudo possa auxiliar o seu médico oncologista no tratamento de sua doença.

3- POR QUÊ ESTOU SENDO CONVIDADO A PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Os pacientes avaliados pelos Serviços de Coloproctologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG estão sendo convidados a participar desse estudo. Os achados deste estudo poderão ser de grande importância no planejamento do tratamento que o(a) Sr(a) irá receber. Dessa forma, estamos convidando o(a) a participar do presente estudo, pois acreditamos que o exame com ¹⁸F-FDG irá auxiliar muito seu tratamento.

4- OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo desse estudo é avaliar o potencial diagnóstico do PET/CT através do ¹⁸F-FDG no estadiamento (avaliação inicial) de pacientes com câncer de reto e avaliar o valor dessas imagens na predição (evolução) de resposta à terapia utilizada.

O outro objetivo será a análise das células cancerígenas por técnicas laboratoriais de biologia molecular para pesquisa de alterações do RNA e DNA que possam oferecer informações sobre a resposta ao tratamento a que o(a) senhor(a) irá realizar.

5- PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se o(a) Sr(a) concordar em participar deste estudo, além dos exames diagnósticos e de estadiamento normalmente utilizados (ex. Rx, tomografia computadorizada) na avaliação do seu câncer, o(a) Sr(a) irá receber uma medicação na veia (¹⁸F-FDG). Essa substância, conhecida como “contraste radioativo”, não é a mesma utilizada na tomografia computadorizada. Este exame será feito antes do início do tratamento e após a finalização da quimio-radioterapia. Ao chegar ao Centro de Imagem Molecular da FMUFG, o(a) Sr(a) deverá estar em jejum (ficar sem se alimentar) por 4 a 6 horas antes do início dos exames e deverá realizar um preparo intestinal 2 (dois) dias antes do exame. Todas as informações sobre o preparo serão passadas ao(a) Sr(a). Antes de receber a ¹⁸F-FDG, o(a) Sr(a) fará um exame de sangue para verificar o açúcar (glicose) no seu sangue. Se o açúcar estiver maior que 190mg/dL, o(a) Sr(a) não poderá realizar o exame. Uma hora depois da injeção, o(a) Sr(a) será encaminhado à sala do equipamento de PET-CT onde as imagens do seu corpo serão feitas. Este exame demora normalmente 45 minutos. Na segunda fase do exame, iremos realizar um exame de tomografia chamado de colonoscopia virtual. Esse exame demora menos de 10 minutos, mas é preciso que seu intestino esteja limpo, pois as fezes atrapalham as imagens, e distendido (pequena quantidade de ar será colocar no intestino pelo ânus). A injeção realizada na veia pode resultar em dor no local da injeção ou manchas rochas que irão desaparecer em alguns dias. O ar administrado irá sair do seu corpo normalmente. Durante a colonoscopia ou retossigmoidoscopia que o(a) senhor(a) irá realizar antes do tratamento,

um pequeno pedaço do tumor será retirado (biópsia) e depois armazenado em freezer especial para as análises moleculares. Após o termino do tratamento, durante a cirurgia que o(a) senhor(a) deverá realizar, outro pequeno pedaço do tumor remanescente também será retirado e armazenado em freezer para as análises de medicina molecular.

6- MÉTODOS ALTERNATIVOS

Até o momento, quase todos os métodos diagnósticos por imagem existentes no Brasil disponíveis no SUS estão sendo oferecidos ao(a) Sr(a). Esses exames são o Rx, a tomografia computadorizada e a colonoscopia. Entretanto, estes métodos podem não mostrar os glânglios e/outras áreas do organismo contendo células cancerígenas. É importante lembrar que o(a) Sr(a) pode optar por não participar do estudo, realizando apenas os exames diagnósticos previstos originalmente.

7- RISCOS RELACIONADOS AO ESTUDO

Os riscos que podem ocorrer ao participar do estudo estão relacionados ao uso da FDG, assim como, ao uso de radiação emitida pelo F-18. Como a FDG é uma droga semelhante à existente no nosso organismo, até o momento, não se observou nenhum efeito adverso. Com relação aos riscos relacionados ao uso do F-18, a radiação recebida é semelhante à radiação utilizada nos estudos de tomografia computadorizada. Ou seja, os valores estão dentro de um limite aceitável. Após o estudo com PET-CT, o(a) Sr(a) não irá precisar de cuidados especiais, pois o F-18 irá desaparecer do seu corpo rapidamente. É importante lembrar que está proibida a participação de mulheres grávidas. Pacientes do sexo feminino serão avaliadas com relação à possibilidade de gravidez.

Outro risco que pode ocorrer está relacionado à biópsia do tumor antes do tratamento para coleta do pequeno pedaço do tumor. Em raras situações, pode ocorrer um pouco de sangramento que não irá ocasionar complicações graves à saúde.

8- BENEFÍCIOS DO ESTUDO

Apesar dos improváveis efeitos adversos descritos acima, acreditamos que o estudo possa auxiliar o seu médico no planejamento do tratamento do seu câncer.

9- QUEM IRÁ UTILIZAR SEUS DADOS?

Além da equipe de saúde que cuidará do(a) Sr(a), seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética e pela equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome NÃO será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação científica, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

10- TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS DURANTE O ESTUDO

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico irão ser realizados independentemente de sua participação neste estudo.

11- CUSTOS e RESSARCIMENTOS

NÃO haverá qualquer custo ou qualquer outro tipo de ressarcimento ou compensação para o(a) Sr(a) pela sua participação no estudo, visto que o estudo é institucional e NÃO possui patrocínio para sua realização.

12- SUA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

É importante que o(a) Sr(a) saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que o(a) Sr(a) pode recusar-se a participar sem penalidades ou perda de benefícios aos quais tem direito.

O(A) Sr(a) poderá se retirar do estudo em qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios.

13- ESCLARECIMENTOS SOBRE O ESTUDO

Nós estimulamos ao (à) Sr(a) ou aos seus familiares a fazer perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, entre em contato com o Centro de Imagem Molecular (Faculdade de Medicina – UFMG, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – Belo Horizonte – (0xx31) 3409-8052); ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – Campus Pampulha – Belo Horizonte – (0xx31) 3409-4592).

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar deste estudo.

Entendo que poderei ser submetido a exames laboratoriais e de imagem adicionais aos necessários para meu tratamento e não receberei compensação monetária por minha participação neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____ / _____ / _____

(Assinatura do Paciente) dia mês ano

(Nome do Paciente – letra de forma)

_____ / ____ / ____

(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente
indicado

acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____ / ____ / ____

(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

8.2-ANEXO B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: 18F-FDG PET/CT NO ESTADIAMENTO E NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA À QUIMIO-RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM PACIENTES COM CÂNCER DE RETO

Pesquisador: Luiz Armando Cunha De Marco

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 01191912.9.0000.5149

Instituição Proponente:

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 168.113

Data da Relatoria: 23/11/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, que será realizado no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG. A amostragem engloba 30 indivíduos adultos com diagnóstico histopatológico de carcinoma de reto, sem tratamento cirúrgico e/ou quimio-radioterápicos prévios. Após a assinatura do TCLE, os sujeitos incluídos no estudo os sujeitos serão submetidos à coleta dos dados clínicos junto aos prontuários do hospital, além de exames para estadiamento do câncer, incluindo: exame físico completo e retal, exames laboratoriais, eletrocardiograma, radiografia ou tomografia do tórax, tomografia e ressonância magnética do abdome.

Posteriormente, os sujeitos serão encaminhados ao Centro de Imagem Molecular (CIMol) da FM-UFMG para a realização do estudo de 18F-FDG PET/CT (pré-terapia) e colonoscopia virtual. No mesmo dia do exame de PET/CT, o paciente será encaminhado ao serviço de Coloproctologia para realização de biópsia através da retossigmoidoscopia. Após a fase de estadiamento, os pacientes iniciarão o tratamento quimioterápico concomitante com a radioterapia, seguindo os protocolos de tratamento definidos pelo SUS. Ao término do

tratamento (oito semanas), os pacientes serão reencaminhados ao CIMol para realização de novo estudo de 18F-FDG PET/CT (pós-terapia) e colonoscopia virtual. O paciente também será encaminhado ao serviço de cirurgia coloproctológica para ressecção cirúrgica da lesão, quando houver indicação médica. A presente emenda prevê o estudo de "marcadores tumorais através da biologia molecular a partir de fragmentos do tumor/ pré e pós-terapia neoadjuvante". Na resposta

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945

Fax: 3134-0945

E-mail: coep@prpq.ufmg.br; coep@relatoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



à diligência, o pesquisador inclui a versão completa do projeto onde explicita os marcadores e os métodos a serem empregados.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a utilização do ¹⁸F-FDG PET/CT no estadiamento de pacientes com câncer de reto e compará-la com o estadiamento convencionalmente utilizado. Avaliar a utilização do ¹⁸F-FDG PET/CT na determinação da resposta terapêutica dos pacientes com câncer de reto tratados com quimioterapia concomitante à radioterapia neoadjuvantes e compará-la com os achados histopatológicos pós-ressecção cirúrgica. Avaliar a utilização dos parâmetros metabólicos dos estudos com pré- e pós-terapia em pacientes com câncer de reto como potenciais determinantes prognósticos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto é claro quanto aos riscos para os sujeitos. O compromisso dos autores quanto ao sigilo, à divulgação dos resultados e aos critérios para a interrupção/suspensão da pesquisa está bem explicitado. O projeto não prevê gastos pelos sujeitos. Os benefícios potenciais do estudo são claros.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto visa avaliar o papel de uma técnica de medicina nuclear em consagração na literatura, o ¹⁸F-FDG PET/CT, no estadiamento, acompanhamento do tratamento e avaliação metabólica de pacientes com câncer de reto. O projeto está bem descrito, tem relevância para o avanço científico na área e será desenvolvido por pesquisadores experientes. Os princípios da ética, incluindo o TCLE, foram todos seguidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

DOCUMENTAÇÃO APRESENTADA CORRETAMENTE: Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do CONEP; Protocolo de Pesquisa; TCLE; Comprovante de Recebimento no DEPE; Parecer consubstanciado do Departamento de Cirurgia da faculdade de Medicina da UFMG; Parecer consubstanciado da Unidade Funcional Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG; Carta de Anuência do INCT Medicina Molecular da UFMG; Anuência dos médicos citados no estudo, os quais farão parte do estadiamento e do tratamento dos sujeitos; Anuência do Hospital Luxemburgo, onde será realizado o tratamento quimioterápico e radioterápico.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos, s.m.j., por aprovar a inclusão do estudo de marcadores tumorais (status KRAS, mutado ou não, e a pesquisa de mismatch repair) na pesquisa.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Adm SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945

Fax: 3134-0945

E-mail: coep@prpq.ufmg.br; coep@netlon.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 11 de Dezembro de 2012

Assinador por:

Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: 3134-0945

Fax: 3134-0945

E-mail: coop@prpq.ufmg.br; coop@reitoria.ufmg.br