

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DALTON ALEXANDRE DOS ANJOS

Estudo da tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT) com FDG-18F na avaliação de resposta à terapia neoadjuvante com quimiorradioterapia no câncer de reto distal.

Brasília

2016

DALTON ALEXANDRE DOS ANJOS

Estudo da tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT) com FDG-18F na avaliação de resposta à terapia neoadjuvante com quimiorradioterapia no câncer de reto distal.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor.

Área de Concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. João Batista de Sousa

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Oliva Perez

Brasília

2016

TERMO DE APROVAÇÃO

DALTON ALEXANDRE DOS ANJOS

Estudo da tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT) com FDG-18F na avaliação de resposta à terapia neoadjuvante com quimiorradioterapia no câncer de reto distal.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor.

TESE APROVADA EM:

Orientador: _____
Prof. Dr. João Batista de Sousa (FM – UnB)

Examinador 1: _____
Profa. Dra. Elba R. S. C. Etchebehere (FCM – Unicamp)

Examinador 2: _____
Prof. Dr. Cláudio Saddy Rodrigues Coy (FCM – Unicamp)

Examinador 3: _____
Prof. Dr. João Nunes de Matos Neto (FM – UnB)

Examinador 4: _____
Prof. Dr. Paulo Gonçalves de Oliveira (FM – UnB)

Suplente: _____
Prof. Dr. Luiz Felipe de Campos Lobato (FM – UnB)

Aos meus pais, à minha esposa e aos meus filhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. João Batista de Sousa, pela orientação, amizade e valiosos ensinamentos durante a pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Oliva Perez, pela amizade desde os tempos da faculdade, pela orientação, pelas enormes contribuições na elaboração dos artigos e por ceder um material de valor inestimável que permitiu a realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel, pela amizade, orientação, coautoria e cessão dos dados de PET/CT que foram a base deste trabalho.

Aos colegas e colaboradores do Hospital do Coração de São Paulo, pela aquisição dos estudos de PET/CT de todos os pacientes deste estudo.

A todos os pacientes da Divisão de Cirurgia Colorretal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que participaram do começo ao fim deste ensaio clínico tão complexo.

Aos meus professores do Serviço de Medicina Nuclear da Unicamp, em especial ao Prof. Dr. Edwaldo Eduardo Camargo (*in memoriam*) e à Profa. Dra. Elba Etchebehere, pela amizade e ensinamentos durante a residência médica.

Aos colegas e colaboradores do Hospital Universitário de Brasília, sobretudo da Unidade de Medicina Nuclear e do Serviço de Coloproctologia, pela amizade e apoio.

Aos meus colegas da Clínica Núcleos, pela amizade e apoio.

Aos meus colegas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, pela amizade eterna.

A todos os colegas do Instituto Angelita e Joaquim Gama, em especial à Profa. Dra. Angelita Habr-Gama, pela amizade e colaboração.

À minha esposa Renata e aos meus filhos Laura, Henrique e Helena, pelo carinho e compreensão nos momentos de concentração.

Aos meus pais, Ivan e Maria Helena, por me ajudarem a compreender os valores que compõem um caráter.

Finalmente, à Universidade de Brasília e a todo seu corpo docente e administrativo, por abrir as portas e proporcionar as condições de realizar este projeto, que concluiu nesta data.

“Nada na vida deve ser temido, somente compreendido.”

Marie Curie

RESUMO

Objetivo: A quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante seguida de ressecção total do mesorreto é o tratamento padrão para o câncer de reto localmente avançado. A morbidade e mortalidade da intervenção cirúrgica poderiam ser evitadas nos pacientes que atingem a resposta completa. No entanto, se faz necessário um método de diagnóstico confiável, capaz de prever com acurácia a resposta patológica completa quando a ressecção cirúrgica não é realizada. O objetivo do nosso estudo foi testar se as variáveis quantitativas volumétricas da tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada (PET/CT) antes e depois da QRT são capazes de prever a resposta completa, correlacionando-as com a resposta patológica e clínica.

Métodos: Foram estudados 90 pacientes com câncer retal distal T2-4 N0-2 M0 submetidos a QRT. Estudos de PET/CT foram realizados antes, 6 e 12 semanas após a conclusão da terapia neoadjuvante. A análise quantitativa incluiu os valores de captação padronizada máximo e médio (SUVmax e SUVmed), as variações destes valores após a QRT (Δ SUVmax e Δ SUVmed), o volume tumoral metabólico (MTV), Δ MTV, a glicólise total da lesão (TLG) e Δ TLG usando volumes de interesse com limites predefinidos (20%, 30%, 40% e 50% do SUVmax) e com o melhor ajuste visual (*best visual fit* - bvf). Os pacientes foram agrupados como respondedores completos (resposta clínica ou patológica) e incompletos. Os grupos foram comparados entre si quanto aos parâmetros volumétricos de PET/CT.

Resultados: Vários parâmetros volumétricos de PET/CT se correlacionaram com a resposta completa. A análise das curvas ROC mostrou áreas sob a curva (AUC) maiores para Δ MTV e Δ TLG entre o PET/CT basal e o de 12 semanas. O Δ TLG(bvf) nesse intervalo foi o fator prognóstico com a maior AUC (0,8004; IC95% 0,6881 - 0,9127). Considerando uma queda de TLG(bvf) maior que 92% doze semanas após a QRT, o PET/CT apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia de 68,4%, 81,4%, 50%, 90,5% e 78,6%, respectivamente.

Conclusões: Os parâmetros volumétricos do PET/CT com FDG-¹⁸F são uma ferramenta útil para prever a resposta à QRT neoadjuvante em pacientes com câncer de reto distal. Dentre os diversos parâmetros volumétricos testados, o

Δ TLG(bvf) foi o que apresentou a maior capacidade de prever a resposta patológica completa.

Descritores: PET/CT. Câncer de reto localmente avançado. Quimiorradioterapia neoadjuvante. Volume tumoral metabólico. Glicólise total da lesão.

ABSTRACT

Purpose: Neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT) followed by rectal resection is the standard treatment for locally advanced rectal cancer (LARC). Patients that achieve complete pathological response would potentially avoid the morbidity of rectal resection. However, it is important to rely in diagnostic tests that could effectively predict the complete response when surgical resection is not performed. The aim of our study was to correlate the quantitative volumetric PET/CT variables before and after CRT with the pathologic and clinical response to CRT.

Methods: We prospectively studied 90 patients with cT2-4N0-2M0 distal rectal cancer submitted to CRT. PET/CT was performed before, 6 weeks and 12 weeks after completion of neoadjuvant therapy. Quantitative analysis included maximum and mean standard uptake values (SUVmax and SUVmean), Δ SUVmax, Δ SUV mean, metabolic tumor volume (MTV), Δ MTV, total lesion glycolysis (TLG) and Δ TLG using VOIs (volumes of interest) with predefined thresholds (20%, 30%, 40% and 50%) and variable thresholds (named best visual fit – bvf). Patients were grouped as Complete Responders and Incomplete Responders (clinical or pathological) and were compared among each other in regards to PET/CT volumetric parameters.

Results: Several PET/CT volumetric parameters correlated with Complete Response. Receiver operator characteristics (ROC) curve analysis showed higher areas under the curve (AUC) for Δ MTV and Δ TLG between baseline and 12-week PET/CT. Δ TLG(bvf) between baseline and 12-week PET/CT was the prognostic factor with the highest AUC (0.8004; 95% CI 0.6881 – 0.9127). For the detection of residual disease and considering a TLG(bvf) decrease of 92% after 12 weeks, PET/CT had a sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of 68.4%, 81.4%, 50%, 90.5% and 78.6%, respectively.

Conclusions: 18 F-FDG PET/CT volumetric parameters are a useful tool to predict the response to neoadjuvant CRT in distal rectal cancer patients. Among several volumetric parameters with different thresholds, Δ TLG(bvf) showed the higher AUC to distinguish complete responders from incomplete responders.

Keywords 18 F-FDG PET/CT. Locally advanced rectal cancer. Neoadjuvant therapy. Metabolic tumor volume. Total lesion glycolysis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: UM EXEMPLO DA DIFICULDADE DE SE ESCOLHER O MELHOR <i>THRESHOLD</i> EM CENÁRIOS CLÍNICOS DISTINTOS. AS IMAGENS DE PET/CT NO PLANO SAGITAL, DE UM PACIENTE ANTES (A E B) E DEPOIS (C E D) DA QRT. O VOI PRODUZIDO A PARTIR DE UM <i>THRESHOLD</i> DE 50% É MENOR QUE O TUMOR NO ESTUDO BASAL (A), MAS SE AJUSTA PERFEITAMENTE APÓS A QRT (C). POR OUTRO LADO, OS VOIS COM <i>THRESHOLD</i> 20% DETECTAM PERFEITAMENTE AS BORDAS DO TUMOR NO ESTUDO BASAL (B), MAS SÃO MUITO LARGOS APÓS A QRT (D).....	13
FIGURA 2: FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE PACIENTES.....	17
FIGURA 3: GRÁFICO BOXPLOT DO SUV _{MED} (50%) NO PET/CT DE 12 SEMANAS, COMPARANDO COM A RESPOSTA FINAL COMPLETA. PACIENTES COM RESPOSTA COMPLETA APRESENTAM VALORES SINGIFICATIVAMENTE MENORES DO QUE OS PACIENTES COM RESPOSTA INCOMPLETA (P=0,0001).	22
FIGURA 4: GRÁFICO BOXPLOT DO Δ TLG(50%) ENTRE O PET/CT BASAL E O DE 12 SEMANAS, COMPARANDO COM A RESPOSTA FINAL.	30
FIGURA 5: CURVA ROC DO Δ TLG(BVF) ENTRE O ESTUDO BASAL E O DE 12 SEMANAS.....	37
FIGURA 6: COMPARAÇÃO ENTRE AS CURVAS ROC DO Δ SUV _{MED} (20%), Δ SUV _{MED} (30%), Δ SUV _{MED} (40%), Δ SUV _{MED} (50%) E Δ SUV _{MED} (BVF) ENTRE O PET/CT BASAL E DE 12 SEMANAS.	39
FIGURA 7: COMPARAÇÃO ENTRE AS CURVAS ROC DO Δ MTV(20%), Δ MTV(30%), Δ MTV(40%), Δ MTV(50%) E Δ MTV(BVF) ENTRE O PET/CT BASAL E DE 12 SEMANAS.	40
FIGURA 8: COMPARAÇÃO ENTRE AS CURVAS ROC DO Δ TLG(20%), Δ TLG(30%), Δ TLG(40%), Δ TLG(50%) E Δ TLG(BVF) ENTRE O PET/CT BASAL E DE 12 SEMANAS.	41
FIGURA 9: COMPARAÇÃO ENTRE AS CURVAS ROC DO Δ SUV _{MAX} , Δ TLG(BVF), Δ SUV _{MED} (30%), Δ SUV _{MED} (40%) E Δ SUV _{MED} (50%) ENTRE O PET/CT BASAL E DE 12 SEMANAS.	42

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	18
TABELA 2: PONTOS DE CORTE (<i>THRESHOLDS</i>) SELECIONADOS COMO MELHOR AJUSTE VISUAL (<i>BEST VISUAL FIT</i>).....	19
TABELA 3: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O SUVMAXE SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA FINAL COMPLETA E INCOMPLETA.	20
TABELA 4: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O SUVMAXE SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	20
TABELA 5: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O SUVMAXE SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	21
TABELA 6: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O SUVMED E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA FINAL COMPLETA E INCOMPLETA.....	23
TABELA 7: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O SUVMED E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	24
TABELA 8: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O SUVMED E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	25
TABELA 9: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O MTV E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA FINAL COMPLETA E INCOMPLETA.....	27
TABELA 10: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O MTV E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	28
TABELA 11: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO O MTV E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	29
TABELA 12: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO A TLG E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA FINAL COMPLETA E INCOMPLETA.....	31
TABELA 13: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO A TLG E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	32
TABELA 14: ANÁLISE UNIVARIADA COMPARANDO A TLG E SUAS VARIAÇÕES ENTRE OS GRUPOS DE RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA E INCOMPLETA.....	33
TABELA 15: ANÁLISE MULTIVARIADA DA CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DO PET/CT COM A RESPOSTA FINAL COMPLETA. INCLUI SOMENTE AS VARIÁVEIS COM RESULTADO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO.....	35
TABELA 16: ANÁLISE MULTIVARIADA DA CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DO PET/CT COM A RESPOSTA CLÍNICA COMPLETA. INCLUI SOMENTE AS VARIÁVEIS COM RESULTADO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO.....	35

TABELA 17: ANÁLISE MULTIVARIADA DA CORRELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DO PET/CT COM A RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA. INCLUI SOMENTE AS VARIÁVEIS COM RESULTADO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO.....	36
TABELA 18: RESUMO DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES DAS CURVAS ROC PARA A VARIAÇÕES ENTRE O PET/CT DE 6 SEMANAS E O BASAL EM RELAÇÃO À RESPOSTA COMPLETA.....	37
TABELA 19: RESUMO DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES DAS CURVAS ROC PARA A VARIAÇÕES ENTRE O PET/CT DE 12 SEMANAS E O BASAL EM RELAÇÃO À RESPOSTA COMPLETA.....	38
TABELA 20: ANÁLISE UNIVARIADA DOS FATORES PREDITIVOS DE PET/CT PARA A RESPOSTA PATOLÓGICA.....	64

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i> ou Área Sob a Curva
BVF	<i>Best Visual Fit</i> ou Melhor Ajuste Visual
CCR	Câncer colorretal
CRLA	Câncer de Reto Localmente Avançado
CEA	<i>Carcinoembryonic Antigen</i> ou Antígeno Carcinoembrionário
ETM	Excisão Total do Mesorreto
FDG- ¹⁸ F	Fluordesoxiglicose marcada com flúor-18
Gy	Gray
mCi	Milicurrie
MTV	<i>Metabolic Tumor Volume</i> ou Volume Tumoral Metabólico
PET	<i>Positron emission tomography</i> ou Tomografia por emissão de pósitrons
PET/CT	<i>Positron emission tomography with computed tomography</i> ou Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada
QRT	Quimiorradioterapia
RM	Ressonância Magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> ou Característica de Operação do Receptor
RFC	Resposta Final Completa
RFI	Resposta Final Incompleta
RCC	Resposta Clínica Completa
RCI	Resposta Clínica Incompleta
RPC	Resposta Patológica Completa
RPI	Resposta Patológica Incompleta
SUV	<i>Standard Uptake Value</i> ou Valor de Captação Padronizada
SUVmax	Valor de Captação Padronizada máximo
SUVmed	Valor de Captação Padronizada médio
TC	Tomografia Computadorizada
TLG	<i>Total Lesion Glycolysis</i> ou Glicólise Total da Lesão
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
USG	Ultrassonografia
VOI	Volume de Interesse

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
ESTADIAMENTO	1
TRATAMENTO	2
PET/CT	3
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QUIMIORRADIOTERAPIA.....	4
OBJETIVOS	6
MATERIAIS E MÉTODOS	7
CASUÍSTICA	7
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	7
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	7
QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADJUVANTE.....	8
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA	8
MANEJO CLÍNICO	8
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA PATOLÓGICA.....	9
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA FINAL	9
TÉCNICA DO PET/CT	9
ANÁLISE QUALITATIVA	10
ANÁLISE QUANTITATIVA.....	10
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
RESULTADOS	16
PACIENTES.....	16
ESCOLHA DOS VOIS COM MELHOR AJUSTE VISUAL (<i>BEST VISUAL FIT</i>).....	19
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QRT PELO SUV _{MAX}	19
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QRT PELO SUV _{MED}	21
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QRT PELO MTV	26
AVALIAÇÃO DE RESPOSTA À QRT PELA TLG.....	30
ANÁLISE MULTIVARIADA	34
DISCUSSÃO	43
CONCLUSÕES	52
ANEXO A – ESTADIAMENTO TNM	61
ANEXO B - CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE REGRESSÃO TUMORAL	63

APÉNDICE A.....	64
-----------------	----

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma doença comum e letal. No mundo todo, é a terceira causa mais comum de câncer em homens e a segunda em mulheres. Cerca de 1,4 milhão de casos novos e 693.900 mortes por CCR foram estimados para 2016 em todo o mundo.⁽¹⁾ O Sistema de Informações de Mortalidade do DATASUS mostra que 15.067 brasileiros morreram por câncer colorretal em 2013, sendo 4.268 por câncer de reto.⁽²⁾ Há uma tendência de diminuição da incidência e da mortalidade por CCR em alguns países desenvolvidos, tais como os EUA, provavelmente relacionada ao rastreamento mais frequente e disponível, ao diagnóstico mais precoce, à redução de fatores de risco e/ou à oferta de tratamentos mais eficazes.⁽¹⁾

Contudo, no Brasil observa-se uma tendência de aumento de incidência e mortalidade.⁽²⁻⁵⁾ O número de novos casos de câncer de cólon e reto estimado para o Brasil no ano de 2016 é de aproximadamente 34.000 pacientes, sendo 16.660 casos em homens e 17.620 em mulheres.⁽⁵⁾ Em 2012, o total estimado era cerca de 30.000 casos.⁽⁴⁾ No Brasil, desconsiderando os tumores de pele não-melanoma, o CCR é o terceiro mais incidente em homens e o segundo entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,8 casos novos a cada 100 mil homens e 17,1 a cada 100 mil mulheres.⁽⁵⁾ Por esses motivos, o CCR tem sido alvo de inúmeras pesquisas com foco em prevenção, diagnósticos e tratamentos mais eficazes.

Estadiamento

O diagnóstico preciso é fundamental para o sucesso do tratamento. Para que o paciente possa se beneficiar do tratamento cirúrgico com intenção curativa, é necessário determinar a extensão da doença por métodos de diagnóstico por imagem. O estadiamento clínico tradicional consiste na realização de anamnese, exame físico, colonoscopia, ultrassonografia de abdome e pelve, radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax, tomografia computadorizada (TC) do abdome, ressonância magnética (RM) da pelve e dosagem sérica do antígeno carcinoembrionário (CEA). Há variações entre diversas instituições, devido à

disponibilidade dos métodos e expertise das equipes locais. Para se determinar a extensão local, a USG transanal tridimensional ou a RM dedicada de alta resolução são recomendadas. Há vantagens e desvantagens de ambos os métodos, sendo que muitos os consideram complementares. (6-8)

O estadiamento adequado de pacientes portadores de câncer colorretal, com consequente escolha do melhor tratamento para o indivíduo, é fator prognóstico fundamental. Os exames complementares por imagem fornecem informações diagnósticas que muitas vezes estão ocultas ao exame clínico. Entretanto, os métodos convencionais de exames por imagem, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia (USG) são relativamente inexatos na caracterização de lesões pequenas, pois se pautam apenas em critérios morfológicos.(8-11)

Tratamento

O manejo do paciente com câncer de reto tem mudado significativamente nos últimos 10 a 15 anos. Um melhor conhecimento da doença em si, exames de diagnóstico por imagem mais precisos e o tratamentos multidisciplinares têm contribuído para melhores taxas de sobrevida dos pacientes.(6)

O tratamento cirúrgico é de fundamental importância pois pode ser curativo nos estágios iniciais. Pacientes com doença localizada são bons candidatos ao tratamento cirúrgico. Aqueles com poucas metástases hepáticas também podem se beneficiar da ressecção cirúrgica das mesmas. Todavia, os pacientes com doença metastática disseminada geralmente não se beneficiam do tratamento cirúrgico com intenção curativa e são tratados com quimioterapia. O tratamento de escolha do câncer de reto localmente avançado (CRLA) é a quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante seguida de cirurgia.(6, 7)

O principal fator prognóstico do câncer de reto é o estadiamento patológico final, obtido pelo estudo anatomopatológico da peça cirúrgica. O sistema de estadiamento TNM, proposto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e *International Union Against Cancer* (UICC), é fundamentado pelo estudo anatomopatológico da extensão anatômica do tumor. São consideradas as características do tumor primário (T), dos linfonodos envolvidos ou não (N) e a

presença ou ausência de metástases (M). Sua classificação subdivide o estágio final nos estágios 0, I, II, III e IV.(12) (ANEXO A)

Pacientes com tumores que ultrapassam a camada muscular da mucosa sem linfonodos envolvidos (estágio II) ou aqueles que invadem os linfonodos regionais (estágio III) tem um risco maior de recidiva local e são, portanto, candidatos a tratamento que consiste na quimiorradioterapia neoadjuvante seguida da excisão total do mesorreto (ETM).(6, 7, 12, 13) A associação de quimioterapia e radioterapia no pré-operatório sensibiliza as células tumorais à radioterapia e reduz o volume do tumor primário, levando a uma maior possibilidade de ressecção cirúrgica completa e de preservação esfinteriana.(6, 7, 14)

PET/CT

O uso da tomografia por emissão de pósitrons acoplada com tomografia computadorizada (PET/CT) com fluordesoxiglicose-¹⁸F (FDG-¹⁸F) vem se consolidando no diagnóstico, estadiamento e seguimento de pacientes oncológicos. Este método consiste na administração intravenosa de um traçador radioativo análogo da glicose avidamente captado pelas células neoplásicas, proporcionando assim uma avaliação funcional do tumor. O alto metabolismo de uma célula neoplásica permite que ela seja diferenciada de uma célula normal por este princípio.(15)

Há informações conflitantes sobre o impacto do PET/CT com FDG-¹⁸F no estadiamento inicial do câncer colorretal. As diretrizes sobre o diagnóstico e estadiamento do câncer colorretal atualmente não recomendam o uso do PET/CT com FDG-¹⁸F na avaliação pré-operatória do câncer colorretal.(6, 7, 16-18) Apesar da alta sensibilidade para se localizar o tumor primário e as metástases a distância, tanto o PET isolado como a TC falham na localização de linfonodos locorreionais acometidos, com sensibilidade da ordem de 30 %. O PET/CT também não possui a resolução espacial necessária para se determinar o grau de invasão tumoral na parede do reto.(15, 19, 20)

Entretanto, o PET/CT também é capaz de detectar lesões colônicas sincrônicas quando não é possível ultrapassar o tumor principal com o colonoscópio.(21) Em casos avançados, onde há alta probabilidade de metástases a distância, o PET/CT pode contribuir por avaliar o corpo inteiro de uma só vez, ao

contrário da RM e da USG que avaliam somente a pelve. Nestes casos, o PET/CT pode mudar o manejo terapêutico em 8% dos casos e aumentar a extensão da ressecção cirúrgica em 16%.[\(22\)](#)

O PET/CT é um dos métodos mais sensíveis para a detecção de metástases hepáticas de diversos tumores primários. As alterações metabólicas hepáticas precedem as alterações anatômicas, permitindo uma detecção precoce das metástases e, em alguns casos, a ressecção da lesão com o consequente aumento da sobrevida do paciente.[\(22, 23\)](#)

A avaliação da presença de metástases nos pacientes com câncer colorretal é crucial para o planejamento do tratamento e definição do prognóstico, já que a sua presença reduz a taxa de cura e a sobrevida. A detecção precoce de metástases locorregionais ou a distância, com um correto estadiamento sistêmico, pode ser o caminho para aumentar as taxas de sobrevida e reduzir as taxas de morbidade dos pacientes com câncer de cólon e reto.[\(9\)](#)

Avaliação de Resposta à Quimiorradioterapia

Embora existam inúmeros estudos demonstrando o valor prognóstico das características histológicas, moleculares e clínicas, o estágio patológico permanece como o melhor indicador prognóstico em pacientes com câncer retal. Nesse contexto, os aspectos mais importantes são a presença de metástases a distância, a extensão do tumor primário, o acometimento linfonodal e presença de doença residual. O estadiamento obtido após a terapia neoadjuvante (yp TNM) é um indicador prognóstico melhor do que o estágio pré-tratamento, nesse subgrupo de pacientes.[\(13, 24\)](#)

A QRT neoadjuvante reduz o volume do tumor primário (denominado *downstaging* em inglês) e pode levar à resposta patológica completa (RPC) em 5 a 42% dos pacientes.[\(25, 26\)](#) Apesar da resposta tumoral, a excisão total do mesorreto é considerada por muitos como o tratamento padrão após a QRT. Todavia, os resultados proporcionados pela QRT neoadjuvante podem levar a uma redução tão expressiva do estágio a ponto de se questionar a real necessidade de se submeter todos os pacientes à ETM. Estratégias alternativas conservadoras têm sido defendidas para os pacientes que obtêm resposta clínica completa (RCC), no intuito de se evitar as possíveis complicações pós-operatórias da ETM. Estas

abordagens incluem excisão local transanal da cicatriz residual ou o acompanhamento clínico rigoroso sem cirurgia imediata (conhecida como *Watch and Wait*).[\(27\)](#) Dessa forma, pacientes sem evidências clínicas de doença residual após a QRT poderiam evitar a ETM e manter a função anorretal.

Neste contexto, é fundamental identificar com precisão quais pacientes obtêm resposta patológica completa após a QRT neoadjuvante. Porém, o exame clínico é insuficiente para determinar RPC com acurácia.[\(26\)](#) Além disso, os métodos convencionais de diagnóstico por imagem (RM, TC e USG) têm demonstrado baixa sensibilidade na seleção de pacientes que poderiam ser potencialmente poupados da ETM.[\(11, 28, 29\)](#)

A determinação da resposta à QRT através do PET/CT com FDG-¹⁸F tem sido investigada por diversos grupos. Por ser um método baseado no metabolismo glicolítico das células tumorais, o PET/CT com FDG-¹⁸F é capaz de diferenciar tumor residual viável de tecido fibrótico sem células neoplásicas viáveis.[\(30-35\)](#)

Na maioria das publicações, os critérios utilizados para se determinar se um estudo de PET/CT é positivo ou negativo são pautados na avaliação visual e no cálculo do valor máximo de captação padronizada (*standard uptake value* – SUV) de FDG-¹⁸F. Embora muito utilizada na prática clínica, essa maneira de interpretar os estudos de PET/CT é alvo de críticas. A análise visual é subjetiva, dependente do interpretador e muito influenciada pela experiência do mesmo. A determinação do SUV máximo (SUVmax) reflete a intensidade de captação do *voxel* com a maior intensidade de captação do radiotraçador. Em tumores pequenos e homogêneos, é provável que o SUVmax realmente represente o metabolismo de todo o tumor. Contudo, em grandes massas e tumores heterogêneos, entremeados por necrose e depósitos de mucina, é pouco provável que um *voxel* seja capaz de representar o todo o tumor.[\(36\)](#)

Por esse motivo, parâmetros quantitativos volumétricos do PET/CT foram criados, procurando incorporar todo o volume tumoral na análise quantitativa. Contudo, poucos estudaram os parâmetros quantitativos volumétricos na predição de resposta à QRT neoadjuvante em pacientes com câncer de reto. Os estudos que utilizaram esses parâmetros volumétricos não os exploraram utilizando os diversos pontos de corte (*thresholds*) que poderiam ser empregados na determinação dos volumes tumorais.[\(24, 37, 38\)](#)

OBJETIVOS

1. Determinar o valor dos parâmetros quantitativos volumétricos do PET/CT com FDG-¹⁸F na predição de resposta completa à quimiorradioterapia neoadjuvante.
2. Comparar os parâmetros quantitativos volumétricos obtidos por diferentes pontos de corte e por diferentes intervalos na definição do volume tumoral quanto à capacidade de predição de resposta e identificar qual apresenta melhor desempenho diagnóstico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Casuística

Pacientes com diagnóstico de câncer de reto distal (distantes não mais que 7 cm da borda anal) atendidos pela Divisão de Cirurgia Colorretal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre janeiro de 2005 e fevereiro de 2009 foram incluídos neste estudo. No total, 141 pacientes foram selecionados. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética local e registrado no *National Clinical Trial* sob o número NTC00254683. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Após o diagnóstico inicial por proctoscopia rígida, os pacientes eram encaminhados ao serviço de radiologia a fim de realizarem o estadiamento com TC de tórax e abdome e RM de pelve. O estadiamento inicial também incluía exame físico completo, toque retal e dosagem do CEA sérico. Em seguida, os pacientes realizaram o primeiro estudo de PET/CT com FDG-¹⁸F, denominado basal. Uma vez realizados todos os exames pré-operatórios, os pacientes eram reencaminhados para o médico cirurgião que, pautando-se nos resultados de todos os exames de estadiamento disponíveis, determinava a melhor opção terapêutica.

Critérios de inclusão

1. Adenocarcinoma de reto estágios clínicos cT2 a cT4 ou cN0 a cN2;
2. Borda tumoral inferior distando até 7 cm da margem anal, medindo-se através da proctoscopia rígida em decúbito lateral esquerdo;
3. Idade maior ou igual a 18 anos;
4. Estar de acordo com a pesquisa e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão

1. Gestantes;
2. Câncer sincrônico;

3. Doença metastática;
4. Erros no processo de recuperação de imagens das mídias digitais.

Quimiorradioterapia neoadjuvante

Os pacientes encaminhados à QRT receberam 45 Gy divididos em doses diárias de 1,8 Gy para a pelve seguidos de um reforço (*boost*) de 9 Gy para o tumor primário e tecidos perirretais. Concomitantemente, receberam 5-fluororacil (425 mg/m²/dia) e ácido folínico (20 mg/m²/dia) administrados por via intravenosa por 5 dias consecutivos nos primeiros e nos últimos dias da radioterapia.

Avaliação da resposta clínica

A avaliação da resposta clínica foi realizada 12 semanas após o final da QRT por um único cirurgião utilizando os mesmos métodos empregados no estadiamento inicial. Uma TC ou RM da pelve também foi utilizada para a avaliação da resposta tumoral. Os resultados dos estudos de PET/CT não foram utilizados para este fim. Os pacientes foram então classificados com RCC na ausência de ulceração retal residual, irregularidade mucosa ou massa. Aqueles com opacidade residual da mucosa e/ou presença de telangectasia eram considerados com RCC. Pacientes com evidências de doença residual (ulceração, irregularidade ou massa) eram considerados com resposta clínica incompleta (RCI).

Manejo Clínico

Pacientes não respondedores foram encaminhados para cirurgia radical, incluindo a excisão total do mesorreto. Já os pacientes respondedores não foram submetidos a cirurgia, embora tenham sido informados que esta é a conduta padrão. Os respondedores foram incluídos num programa de seguimento rigoroso (*Watch and Wait*), com reavaliações clínicas mensais por um ano, trimestrais no 2º e no 3º ano e radiológicas semestrais. Durante este seguimento, pacientes com recidiva local foram encaminhados para cirurgia radical.

Avaliação da Resposta Patológica

Todos os pacientes submetidos à cirurgia obtiveram a avaliação da resposta patológica pelo estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas. Essa avaliação foi determinada utilizando-se as recomendações atuais da 7ª edição da UICC / TNM (ANEXO A). A regressão tumoral após a QRT foi graduada utilizando-se os critérios de Dvorak em graus de regressão tumoral (TRG, do inglês *Tumor Regression Grade*)(39) (ANEXO A). A resposta patológica completa foi definida quando não havia qualquer célula neoplásica viável na peça cirúrgica (TRG 4).

Avaliação da Resposta Final

Para a determinação da resposta final, os pacientes com resposta patológica completa e resposta clínica completa foram agrupados como Resposta Final Completa (RFC). Já os pacientes com resposta clínica incompleta ou resposta patológica completa foram agrupados como Resposta Final Incompleta (RFI). Quando houve divergência entre a resposta clínica e a resposta patológica, a resposta final foi definida pela resposta patológica.

Técnica do PET/CT

O PET/CT com FDG-¹⁸F foi realizado num tomógrafo PET dedicado acoplado a um tomógrafo espiral com 16 detectores (Biograph 16; Siemens, Freiburg/IL, EUA). Foram obtidas imagens tomográficas da base do crânio à raiz das coxas. A dose de FDG-¹⁸F de 370 MBq (10 mCi) foi injetada por via intravenosa e o intervalo entre a injeção e a varredura de corpo inteiro foi de aproximadamente 60 minutos.

Todos os pacientes fizeram preparo específico para o estudo, incluindo jejum de 12 horas e aferição da glicemia capilar antes da injeção do radiofármaco. Todos os pacientes receberam meio de contraste iodado diluído por via oral. Não foi administrado contraste por via intravenosa.

Imagens tardia da pelve foram obtidas aproximadamente 180 minutos após a injeção do FDG-¹⁸F. Para otimizar as imagens de TC do PET/CT, 250 ml de meio de

contraste iodado diluído foram administrados por via retal imediatamente antes das imagens tardias.

A análise das imagens foi realizada por um médico nuclear com 12 anos de experiência na interpretação de estudos de PET/CT com FDG-¹⁸F. Para este fim, foi utilizada uma estação de trabalho dedicada à interpretação de PET/CT com software específico (AW Workstation, Volume Share, ver. 5, GE Healthcare).

Análise Qualitativa

A análise qualitativa (visual) das imagens de PET/CT foi realizada somente para fins de localização dos volumes de interesse (VOI). Ela foi baseada numa escala de cores “preto e branco invertido” para determinar onde o tumor se localizava. Assim, eram considerados como alvos os tumores cuja intensidade de captação do radiofármaco superava a intensidade da radiação de fundo (tecidos moles). Os tumores cuja captação fosse menor ou igual à intensidade de captação da radiação de fundo (tecidos moles) não eram considerados para fins de localização do VOI. As imagens de TC (sem e com contraste intrarretal) também foram usadas para a localização dos tumores.

Análise Quantitativa

A análise quantitativa dos parâmetros derivados dos estudos de PET/CT com FDG-¹⁸F foi realizada em todos os intervalos nos quais os pacientes realizaram os estudos, conforme abaixo:

- a) Estudo basal, realizado antes da QRT;
- b) Estudo realizado 6 semanas após a QRT;
- c) Estudo realizado 12 semanas após a QRT.

Os dados foram obtidos a partir das imagens de PET de corpo inteiro adquiridas com 60 minutos, com correção de atenuação pela TC. As imagens tardias da pelve, realizadas com 180 minutos, não foram utilizadas para a quantificação.

Os parâmetros quantitativos estudados foram derivados do valor de captação padronizada (SUV), normalizado pelo peso. Foram estudados os seguintes parâmetros quantitativos:

1. SUVmax (valor do *voxel* com o máximo SUV);
2. Δ SUVmax (variação do SUVmax entre os estudos basal e de 6 semanas ou entre os estudos basal e de 12 semanas);
3. SUVmed (valor médio do SUV entre os *voxels* considerados);
4. Δ SUVmed (variação do SUVmed entre os estudos basal e de 6 semanas ou entre os estudos basal e de 12 semanas);
5. MTV (*metabolic tumor volume* - volume tumoral metabólico);
6. Δ MTV (variação do MTV entre os estudos basal e de 6 semanas ou entre os estudos basal e de 12 semanas);
7. TLG (*total lesion glycolysis* - glicólise total na lesão);
8. Δ TLG (variação da TLG entre os estudos basal e de 6 semanas ou entre os estudos basal e de 12 semanas).

O cálculo dos valores de SUVmed, MTV e TLG foi realizado automaticamente através do software de análise de PET/CT a partir de um volume de interesse (VOI) desenhado pelo computador ao redor da lesão alvo identificada pelo interpretador.

O volume tumoral metabólico (MTV) foi definido como a soma dos *voxels* do tumor retal nas imagens de PET. Um VOI com forma de cubo foi desenhado pelo interpretador ao redor do tumor, grande o suficiente para envolvê-lo todo. Este VOI foi denominado “master VOI”. Para localizar o tumor e desenhar o master VOI ao seu redor, o interpretador individualizou a lesão alvo (tumor retal) em todos os planos tomográficos (transversal, coronal e sagital), com o cuidado de não incluir linfonodomegalias adjacentes, a bexiga ou outras áreas de hipercaptação fisiológica. (Figura 1)

A bordas do tumor foram automaticamente detectadas no interior do master VOI pelo software. Essa técnica, denominada segmentação, utiliza diferentes pontos de cortes (*thresholds*) para que o sistema determine as bordas do volume tumoral metabólico. Os pontos de corte ajustavam as bordas do VOI em função do valor de cada *voxel* que formava a imagem. Os *thresholds* escolhidos foram 20%, 30%, 40% e 50%. Desse modo, foram obtidos VOIs que incluíam todos *voxels* com SUV até

20% do SUVmax (MTV-20%), até 30% do SUVmax (MTV-30%), até 40% SUVmax (MTV-40%) e até 50% do que o SUVmax (MTV-50%).

Esses mesmos VOIs foram utilizados para o cálculo do SUVmed e da TLG, que foram denominados da mesma maneira: SUVmed(20%), SUVmed(30%), SUVmed(40%), SUVmed(50%), TLG(20%), TLG(30%), TLG(40%) e TLG(50%).

O cálculo do MTV foi realizado utilizando a técnica descrita por Lee e colaboradores(40) e expresso em centímetros cúbicos (cm³). O cálculo da TLG foi realizado multiplicando-se o SUVmed pelo MTV, conforme descrito por Akhurst e colaboradores(41) e expresso pela seguinte fórmula:

$$TLG = SUV \left(\frac{g}{ml} \right) \times MTV (cm^3)$$

Durante o processo de delineamento das bordas dos tumores, notou-se que alguns *thresholds* não detectavam as bordas do tumor de maneira precisa, produzindo VOIs menores ou maiores do que as bordas tumorais identificáveis visualmente às imagens de PET/CT. Os *thresholds* menos restritivos, tais como 40% e 50%, detectavam muito bem as margens de tumores grandes e acentuadamente hipermetabólicos, como os que se apresentavam nos estudos pré-QRT. Porém, os mais restritivos (20% e 30%) tendiam a subestimar as bordas dos tumores pré-QRT.

Por outro lado, nos estudos de PET/CT realizados após a QRT, o *downstaging* era muitas vezes tão significativo que mal se podia identificar o tumor nas imagens de PET/CT. Conseqüentemente, a relação entre os tumores e a radiação de fundo era baixa. Nesse cenário, os *thresholds* menos restritivos (20% e 30%) produziam VOIs muito largos, inadequados à determinação das bordas tumorais. Já os *thresholds* de 50% e 40%, mais restritivos, eram mais precisos para determinar as margens dos tumores após a QRT. Por esse motivo, decidiu-se incorporar a escolha do interpretador à análise quantitativa, surgindo então o *best visual fit* (bvfi), do inglês melhor ajuste visual. (Figura 1)

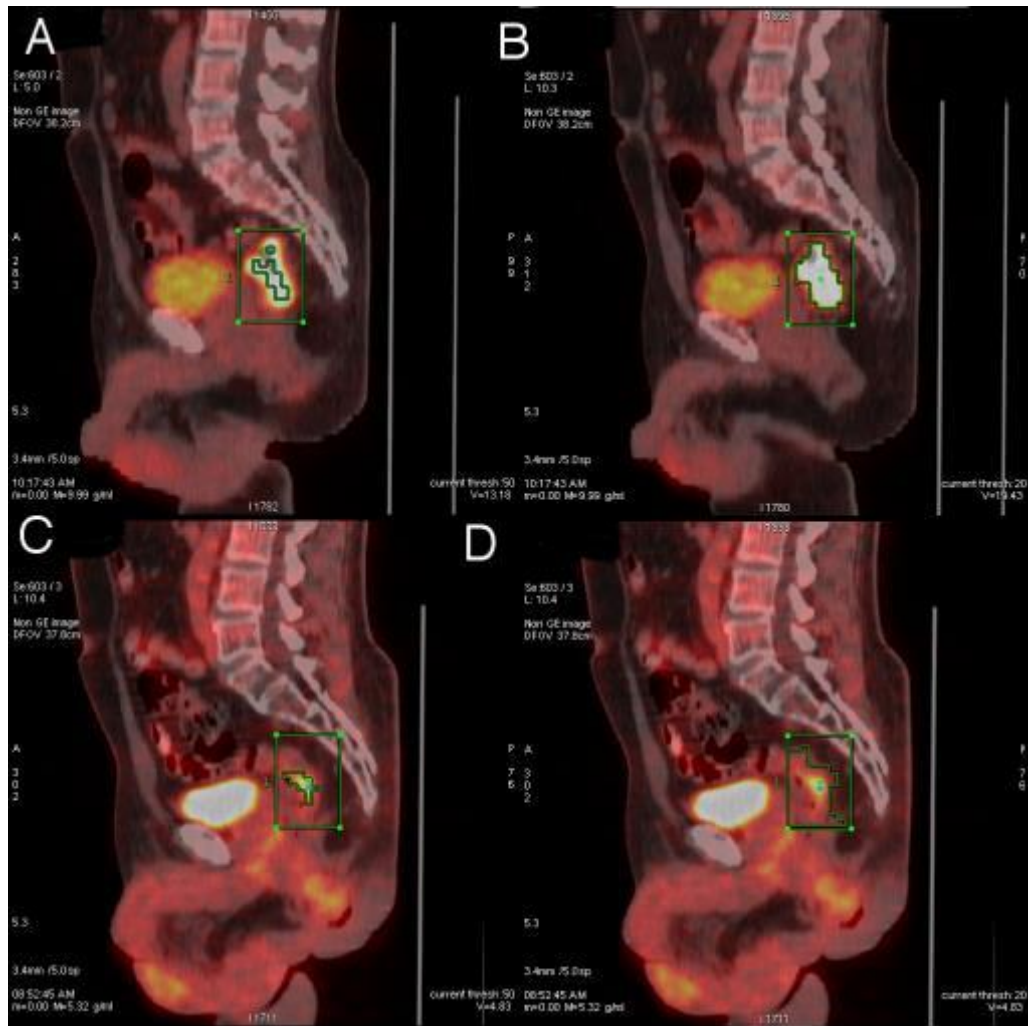


Figura 1: Um exemplo da dificuldade de se escolher o melhor *threshold* em cenários clínicos distintos. As imagens de PET/CT no plano sagital, de um paciente antes (A e B) e depois (C e D) da QRT. O VOI produzido a partir de um *threshold* de 50% é menor que o tumor no estudo basal (A), mas se ajusta perfeitamente após a QRT (C). Por outro lado, os VOIs com *threshold* 20% detectam perfeitamente as bordas do tumor no estudo basal (B), mas são muito largos após a QRT (D).

O interpretador escolheu o VOI que melhor se ajustava às bordas do tumor em cada um dos intervalos nos quais o PET/CT foi realizado (basal, 6 e 12 semanas). Os parâmetros quantitativos gerados por esses VOIs receberam a denominação *best visual fit* (bvf) e foram então comparados aos parâmetros gerados da mesma maneira em 6 e 12 semanas. Assim, as variáveis escolhidas pelo interpretador a partir dos VOIs com melhor ajuste visual foram denominados como SUVmed(bvf), MTV(bvf) e TLG(bvf).

Em alguns pacientes, a QRT provocava uma redução tão significativa do volume tumoral a ponto de não ser possível a identificação visual do tumor retal, tanto nas imagens de TC como nas de PET. Nesses casos, a localização do master VOI foi guiada pelas imagens de PET/CT do estudo basal, desenhando-o na mesma topografia do tumor preexistente e utilizando o menor volume permitido pelo sistema ($0,141 \text{ cm}^3$).

Análise Estatística

Inicialmente, foi empregado do teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se as variáveis entre os níveis de resposta (completa, incompleta) apresentavam distribuição gaussiana. Com a ausência de distribuição gaussiana, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para se comparar os valores médios de cada variável entre os níveis de resposta (análise univariada).

Através do modelo multivariado da regressão de Poisson com variação robusta (log-linear), razões de prevalência com intervalo de confiança de 95 % foram calculadas para se analisar a intensidade da associação das variações percentuais dos parâmetros quantitativos de PET/CT ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, $\Delta\text{SUV}_{\text{med}}$, ΔMTV e ΔTLG) obtidos com 6 e 12 semanas em relação ao basal, tendo como desfecho a resposta completa (patológica, clínica e total). Neste modelo, as variações percentuais das medidas de PET/CT foram ajustadas por sexo, idade e intervalo entre o PET/CT basal e o início da QRT. As análises foram conduzidas de forma independente na sexta e na décima segunda semana de acompanhamento. Usou-se a regressão de Poisson porque ela fornece uma melhor estimativa das razões de prevalência, que por sua vez representam de forma mais significativa as medidas de efeito para estudos transversais.[\(42\)](#)

As variáveis de PET/CT foram comparadas com as respostas clínica, patológica e final. Indicadores de sensibilidade e especificidade foram calculados para diversos pontos de corte e a curva ROC foi construída. Também foram calculados o valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia das variáveis estudadas.

Obteve-se o ponto de corte ótimo da curva ROC a partir da combinação de dois critérios: o primeiro, definido como a menor distância euclidiana entre o resultado da classificação binária prevista pelo teste, com o ponto que fornece o

preditor perfeito (100% sensibilidade e 100% especificidade). O segundo, definido como a distância euclidiana máxima entre o resultado da classificação binária prevista pelo teste com o ponto que fornece um preditor não informativo (reta de 45°). Calcularam-se as medidas de sensibilidade e especificidade, assim como os respectivos intervalos de 95% de confiança, para o ponto de corte ótimo. As comparações entre as curvas ROC foram obtidas através de método não paramétrico.(43)

Para todos os testes estatísticos realizados, foi considerado um nível de significância de 95%. As análises estatísticas deste trabalho foram realizadas com auxílio do programa SAS versão 9.4 (SAS Institute Inc, Cary/NC, EUA).

RESULTADOS

Pacientes

Os dados demográficos dos pacientes estão disponíveis na Tabela 1. Dos 141 pacientes inicialmente selecionados, foram excluídos vinte e dois pacientes que apresentavam metástases aos exames de estadiamento inicial, 9 que recusaram a QRT, 5 que se recusaram realizar os exames de PET/CT e 6 que morreram antes de completar a QRT. Outros nove pacientes foram excluídos porque as imagens DICOM foram corrompidas no processo de armazenamento e/ou resgate. Cerca de 90 pacientes realizaram o PET/CT pré-operatório e somente um estudo pós-QRT, com 12 semanas. Ao todo, 81 pacientes realizaram o PET/CT pré-operatório e os dois estudos pós-QRT, com 6 e 12 semanas de intervalo.

Quinze pacientes (16,7%) apresentaram resposta clínica completa (RCC) com 12 semanas após a QRT. Durante o seguimento, um deles desenvolveu uma segunda neoplasia primária com 14 meses de seguimento e morreu de doença metastática. Outro paciente apresentou recidiva local após 11 meses de seguimento. Nenhum dos outros treze pacientes restantes desenvolveu recidiva após um seguimento médio de $42,6 \pm 15,6$ meses (mediana de 46,5 meses). Dois desses pacientes foram submetidos à cirurgia, a despeito da resposta clínica completa, e o estudo anatomopatológico da peça cirúrgica confirmou resposta patológica completa (RPC).

Os demais 75 pacientes (83,3%) foram considerados como resposta clínica incompleta (RCI). Desses, somente 63 foram submetidos à cirurgia, pois 12 recusaram o procedimento. O estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas desses pacientes mostrou que sete não apresentavam tumor viável (apesar de classificados como RCI). Nos outros 56, a patologia confirmou a resposta patológica incompleta (RPI).

Ao todo, 70 pacientes (77,8%) foram classificados como resposta final incompleta (RFI). Vinte pacientes (22,2%) apresentaram resposta final completa. (Figura 2)

Figura 2: Fluxograma da seleção de pacientes.

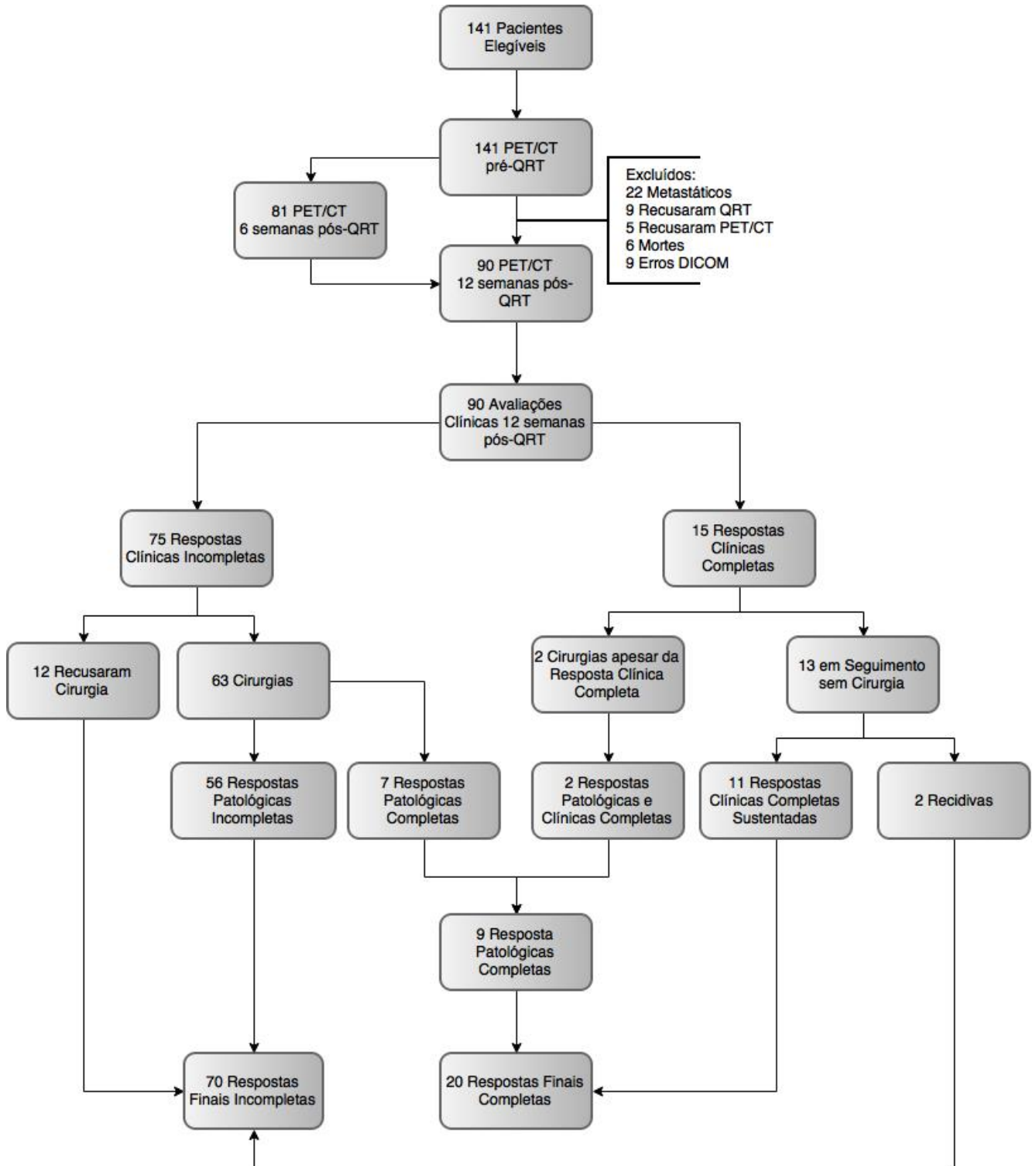


Tabela 1: Características demográficas da população estudada.

Características	Valores
Idade (anos)	
- Média ± DP [Mediana] (Amplitude)	61,13 ± 12,764 [61,5] (19 – 89)
Sexo, n (%)	
- Homens / Mulheres	45(50) / 45(50)
Tamanho do tumor (cm)*	
- Média ± DP [Mediana] (Amplitude)	4,3 ± 1,185 [4,0] (1 – 8)
Distância da margem anal (cm)	
- Média ± DP [Mediana] (Amplitude)	3,89 ± 2,03 [4,00] (0 – 7)
Cirurgia, n (%)	
- Sim / Não	67(74,4) / 23(25,6)
Grau de Diferenciação, n (%)	
- Bem diferenciado	10(16,1)
- Moderadamente diferenciado	45(72,6)
- Pouco diferenciado	7(11,3)
Mucinoso, n (%)	
- Sim / Não	12 (17,9) / 55 (82,1)
CEA antes da QRT (ng/ml)	
- Média ± DP [Mediana] (Amplitude)	25,4 ± 109,8 [3,6] (0,6 – 997,0)
CEA após a QRT (ng/ml)	
- Média ± DP [Mediana] (Amplitude)	11,7 ± 53,0 [2,5] (0,2 – 373,0)
Estágio da UICC, n (%)	
- I	5 (5,6)
- II	46 (51,1)
- III	39 (43,3)
Resposta Final, n (%)	
- Completa	20(22,2)
- Incompleta	70(77,8)
Resposta Patológica, n (%)	
- Completa	9(13,4)
- Incompleta	58(86,6)
Resposta Clínica, n (%)	
- Completa	15(16,7)
- Incompleta	75(82,3)
TRG, n (%)	
- 0	7(10,6)
- 1	16(24,2)
- 2	23(34,8)
- 3	11(16,7)
- 4	9(13,6)
Intervalo entre o diagnóstico inicial e o PET/CT basal (dias)	
- Média ± DP [Mediana] (Amplitude)	81,78 ± 55,792 [74] (4 – 362)
Intervalo entre o PET/CT de 12 semanas e a cirurgia (dias)	
- Média ± DP [Mediana] (Amplitude)	121,02 ± 82,90 [103] (4 – 353)
Número de estudos de PET/CT, n (%)	
- 2 (basal e 12 semanas)	9(10)
- 3 (basal, 6 e 12 semanas)	81(90)

*dimensões obtidas pelo patologista referente à maior dimensão ao estudo histopatológico; DP, desvio padrão; CEA, antígeno cárcino-embriônico; UICC, *Union for International Cancer Control*; TRG, *tumor regression grade*; QRT, quimiorradioterapia.

Escolha dos VOIs com melhor ajuste visual (*best visual fit*)

A tabela abaixo resume quais *thresholds* foram escolhidos como os *best visual fit* nos diferentes intervalos do PET/CT (Tabela 2). Nos estudos de PET/CT realizados antes da QRT, os *thresholds* menos restritivos (20% e 30%), foram os mais escolhidos. Por outro lado, os *thresholds* de 50% e 40%, mais restritivos, foram os que mais se ajustavam visualmente às margens dos tumores após a QRT.

Tabela 2: Pontos de corte (*thresholds*) selecionados como melhor ajuste visual (*best visual fit*).

Intervalo do PET/CT	Pontos de Corte (<i>Thresholds</i>)				Total
	20% do SUVmax	30% do SUVmax	40% do SUVmax	50% do SUVmax	
Basal (n, %)	42 (46,6%)	30 (33,3%)	16 (17,7%)	2 (2,2%)	90
6 semanas (n, %)	1 (1,2%)	14 (17,3%)	17 (20,1%)	49 (60,5%)	81
12 semanas (n, %)	7 (7,7%)	10 (11,1%)	17 (18,8%)	56 (62,2%)	90

Avaliação de Resposta à QRT pelo SUVmax

A análise univariada mostrou que os grupos de resposta completa e resposta incompleta não foram estatisticamente diferentes quanto ao SUVmax basal, tanto quando comparado com a Resposta Final (Tabela 3), Clínica (

Tabela 4) ou Patológica (

Tabela 5). Ou seja, do ponto de vista metabólico, os grupos não eram diferentes antes da QRT.

Quando comparado com a Resposta Final ou Clínica, a análise do SUVmax mostra que os pacientes com resposta completa apresentaram valores significativamente menores após a QRT (6 ou 12 semanas) do que aqueles com resposta incompleta. Por exemplo, após 12 semanas da QRT, o SUVmax dos pacientes com RFC foi de $4,1 \pm 2,5$ (média \pm DP) enquanto os pacientes com RFI exibiram $8,4 \pm 5,6$ ($p < 0,0001$). (Tabela 3)

Logicamente, as variações do SUVmax (Δ SUVmax) após a QRT foram maiores entre os respondedores do que entre os não respondedores (Tabela 3). Por exemplo, 12 semanas após a QRT o SUVmax caiu $74,4\% \pm 18,8$ (média \pm DP) no grupo RFC e $51,9\% \pm 26,0$ no grupo RFI ($p=0,0001$).

Todavia, o SUVmax e o Δ SUVmax após a QRT não se mostraram diferentes entre os grupos de resposta patológica completa ou incompleta (

Tabela 5).

Tabela 3: Análise univariada comparando o SUVmax e suas variações entre os grupos de resposta final completa e incompleta.

Variáveis	Resposta Final		p-valor
	Completa	Incompleta	
SUVmax Basal (g/ml)	18,5±6,0	18,7±9,7	0,5186
SUVmax às 6 semanas (g/ml)	4,9±3,0	7,0±4,3	0,0144
SUVmax às 12 semanas (g/ml)	4,1±2,5	8,4±5,6	< 0,0001
Δ SUVmax (Basal – 6 semanas) (%)	71,6±18,2	58,9±21,0	0,0241
Δ SUVmax (Basal – 12 semanas) (%)	74,4±18,8	51,9±26,0	0,0001

SUV, *standard uptake value*.

Tabela 4: Análise univariada comparando o SUVmax e suas variações entre os grupos de resposta clínica completa e incompleta.

Variáveis	Resposta Clínica		p-valor
	Completa	Incompleta	
SUVmax Basal (g/ml)	18,6±5,5	18,7±9,5	0,4591
SUVmax às 6 semanas (g/ml)	4,3±3,2	7,0±4,1	0,0042
SUVmax às 12 semanas (g/ml)	3,1±1,9	8,3±5,4	< 0,0001
Δ SUVmax (Basal – 6 semanas) (%)	76,3±17,8	59,0±20,5	0,0042
Δ SUVmax (Basal – 12 semanas) (%)	81,4±12,9	52,4±25,6	< 0,0001

SUV, *standard uptake value*.

Tabela 5: Análise univariada comparando o SUVmax e suas variações entre os grupos de resposta patológica completa e incompleta.

Variáveis	Resposta Patológica		p-valor
	Completa	Incompleta	
SUVmax Basal (g/ml)	18,7±6,8	18,7±9,8	0,6791
SUVmax às 6 semanas (g/ml)	5,5±2,4	7,1±4,4	0,2169
SUVmax às 12 semanas (g/ml)	5,4±2,6	8,5±5,8	0,0646
Δ SUVmax (Basal – 6 semanas) (%)	67,4±17,3	59,3±19,1	0,2474
Δ SUVmax (Basal – 12 semanas) (%)	66,6±21,7	51,8±26,3	0,0791

SUV, standard uptake value.

Avaliação de Resposta à QRT pelo SUVmed

A análise univariada do SUVmed mostrou comportamento semelhante ao SUVmax no estudo basal. Os grupos de resposta completa e resposta incompleta não foram estatisticamente diferentes quando comparado com a Resposta Final (Tabela 6), Clínica (Tabela 7) ou Patológica (Tabela 8). Assim, os grupos não eram diferentes antes da QRT quanto ao SUVmed.

Após 6 semanas, somente o SUVmed(30%) e o SUVmed(bvf) mostraram diferença estatística. Já nos estudos de 12 semanas, todos os *thresholds* produziram SUVmed significativamente diferentes. Assim como o SUVmax, os pacientes com resposta final completa apresentaram valores significativamente menores de SUVmed do que aqueles com resposta incompleta. Como exemplo, após 12 semanas da QRT, o SUVmed(50%) dos pacientes com RFC foi de $2,8 \pm 1,6$ (média \pm DP) enquanto os pacientes com RFI exibiram $5,6 \pm 3,8$ ($p=0,0001$). (Figura 3 e Tabela 6)

As variações do SUVmed (Δ SUVmed) após a QRT também seguiram a tendência do Δ SUVmax e foram maiores entre os respondedores do que entre os não respondedores. (Tabelas 6 e 7)

Todavia, não se observam diferenças estatisticamente significativas para a maioria dos *thresholds* quando o desfecho é a resposta patológica completa. A exceção é o SUVmed(bvf), que foi significativamente menor entre os pacientes com resposta patológica completa ($p=0,0490$). (Tabela 8)

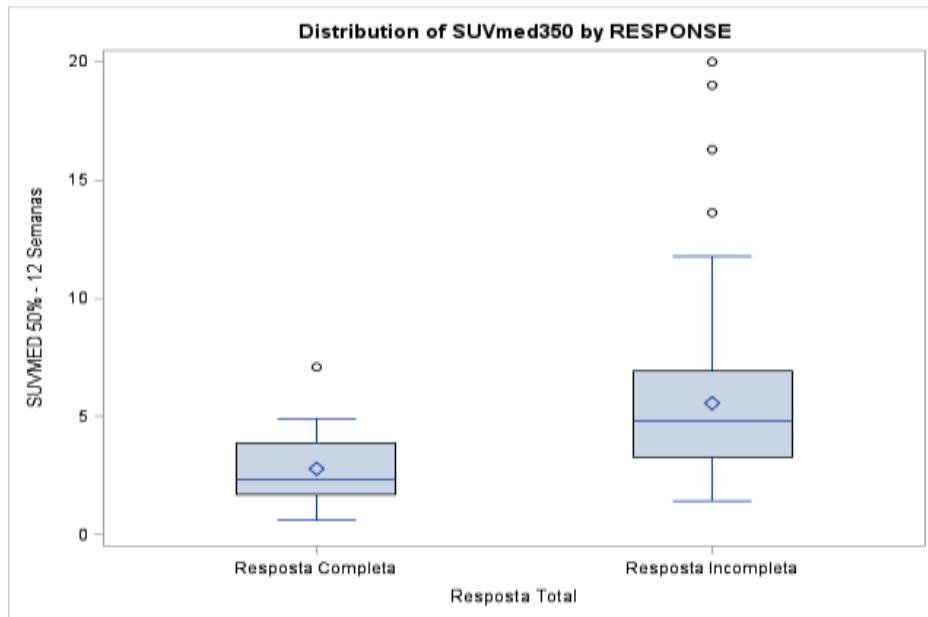


Figura 3: Gráfico boxplot do SUVmed(50%) no PET/CT de 12 semanas, comparando com a resposta final completa. Pacientes com resposta completa apresentam valores significativamente menores do que os pacientes com resposta incompleta ($p=0,0001$).

Tabela 6: Análise univariada comparando o SUVmed e suas variações entre os grupos de Resposta Final Completa e Incompleta.

PET/CT	Variáveis	Resposta Final		p
		Completa	Incompleta	
Basal (g/ml)	SUVmed(20%)	8,0±2,9	7,8±4,2	0,3641
	SUVmed(30%)	9,5±3,2	9,4±4,7	0,4607
	SUVmed(40%)	11,0±3,6	10,8±5,4	0,4519
	SUVmed(50%)	12,2±3,9	12,1±6,1	0,4121
	SUVmed(bvf)	8,7±2,6	8,8±3,8	0,6447
6 semanas (g/ml)	SUVmed(20%)	2,2±0,9	2,9±1,7	0,0911
	SUVmed(30%)	2,6±1,3	3,6±2,3	0,0266
	SUVmed(40%)	9,5±26,6	4,1±2,4	0,0685
	SUVmed(50%)	3,3±1,8	4,7±2,7	0,0093
	SUVmed(bvf)	3,1±1,5	4,1±1,9	0,0134
12 semanas (g/ml)	SUVmed(20%)	1,9±0,8	3,4±2,2	0,0006
	SUVmed(30%)	2,2±1,1	4,1±2,8	0,0003
	SUVmed(40%)	2,5±1,4	4,9±3,3	0,0002
	SUVmed(50%)	2,8±1,6	5,6±3,8	0,0001
	SUVmed(bvf)	2,7±1,5	4,6±2,3	0,0001
Δ SUVmed (Basal – 6 semanas) (%)	Δ SUVmed(20%)	69,8±16,2	58,2±21,1	0,0374
	Δ SUVmed(30%)	71,3±15,9	57,8±23,8	0,0201
	Δ SUVmed(40%)	30,4±166,2	58,5±20,3	0,0789
	Δ SUVmed(50%)	71,5±16,9	57,7±19,9	0,0080
	Δ SUVmed(bvf)	61,8±21,6	49,8±22,7	0,0353
Δ SUVmed (Basal – 12 semanas) (%)	Δ SUVmed(20%)	71,3±18,7	52,5±23,8	0,0003
	Δ SUVmed(30%)	73,1±18,2	53,3±24,2	0,0002
	Δ SUVmed(40%)	73,5±18,4	52,0±26,4	0,0002
	Δ SUVmed(50%)	73,5±18,7	51,5±25,8	0,0001
	Δ SUVmed(bvf)	64,7±24,3	44,4±24,4	0,0005

SUV, *standard uptake value*.

Tabela 7: Análise univariada comparando o SUVmed e suas variações entre os grupos de Resposta Clínica Completa e Incompleta.

Resposta Clínica				
PET/CT	Variáveis	Completa	Incompleta	p
Basal (g/ml)	SUVmed(20%)	8,3±3,0	7,7±4,1	0,2357
	SUVmed(30%)	9,9±3,2	9,4±4,6	0,2851
	SUVmed(40%)	11,3±3,4	10,8±5,3	0,2927
	SUVmed(50%)	12,4±3,6	12,1±6,0	0,3355
	SUVmed(bvf)	8,0±2,9	7,8±4,2	0,3641
6 semanas (g/ml)	SUVmed(20%)	2,1±1,0	2,8±1,7	0,0372
	SUVmed(30%)	2,4±1,4	3,6±2,2	0,0128
	SUVmed(40%)	11,9±31,7	4,1±2,4	0,0461
	SUVmed(50%)	3,0±1,9	4,7±2,6	0,0039
	SUVmed(bvf)	2,8±1,6	4,1±1,8	0,0052
12 semanas (g/ml)	SUVmed(20%)	1,6±0,5	3,3±2,2	< 0,0001
	SUVmed(30%)	1,8±0,7	4,0±2,7	< 0,0001
	SUVmed(40%)	2,0±0,9	4,8±3,2	< 0,0001
	SUVmed(50%)	2,2±1,1	5,5±3,7	< 0,0001
	SUVmed(bvf)	2,2±1,1	4,6±2,3	< 0,0001
Δ SUVmed (Basal – 6 semanas) (%)	Δ SUVmed(20%)	72,5±14,5	58,6±20,9	0,0226
	Δ SUVmed(30%)	74,4±14,5	58,2±23,4	0,0093
	Δ SUVmed(40%)	16,9±198,5	58,8±20,0	0,0433
	Δ SUVmed(50%)	75,2±16,1	58,0±19,7	0,0024
	Δ SUVmed(bvf)	64,7±22,7	50,1±22,3	0,0176
Δ SUVmed (Basal – 12 semanas) (%)	Δ SUVmed(20%)	76,8±11,8	53,0±23,9	0,0001
	Δ SUVmed(30%)	79,2±10,2	53,8±24,2	< 0,0001
	Δ SUVmed(40%)	79,9±10,9	52,5±26,2	< 0,0001
	Δ SUVmed(50%)	80,1±11,7	52,0±25,5	< 0,0001
	Δ SUVmed(bvf)	70,8±19,9	44,9±24,7	0,0001

SUV, *standard uptake value*.

Tabela 8: Análise univariada comparando o SUVmed e suas variações entre os grupos de Resposta Patológica Completa e Incompleta.

PET/CT	Resposta Patológica			p
	Variáveis	Completa	Incompleta	
Basal (g/ml)	SUVmed(20%)	7,9±3,0	7,8±4,3	0,5748
	SUVmed(30%)	9,5±3,5	9,4±4,8	0,6656
	SUVmed(40%)	11,0±4,1	10,9±5,5	0,6723
	SUVmed(50%)	12,3±4,6	12,2±6,2	0,6260
	SUVmed(bvf)	8,9 ± 2,7	8,8 ± 3,9	0,6723
6 semanas (g/ml)	SUVmed(20%)	2,3±0,6	2,9±1,8	0,4622
	SUVmed(30%)	2,7±1,0	3,6±2,4	0,2005
	SUVmed(40%)	3,2±1,3	4,1±2,5	0,1576
	SUVmed(50%)	3,5±1,5	4,8±2,8	0,1480
	SUVmed(bvf)	3,3 ± 1,2	4,1 ± 1,9	0,1641
12 semanas (g/ml)	SUVmed(20%)	2,4±0,9	3,4±2,3	0,2538
	SUVmed(30%)	2,8±1,2	4,2±2,9	0,1014
	SUVmed(40%)	3,2±1,4	5,0±3,4	0,0997
	SUVmed(50%)	3,5±1,5	4,8±2,8	0,1480
	SUVmed(bvf)	3,4 ± 1,5	4,7 ± 2,3	0,0490
Δ SUVmed (Basal – 6 semanas) (%)	Δ SUVmed(20%)	66,2±17,3	58,8±19,3	0,4169
	Δ SUVmed(30%)	68,1±16,5	58,1±22,7	0,2384
	Δ SUVmed(40%)	68,0±16,8	58,9±18,2	0,1932
	Δ SUVmed(50%)	67,9±31,8	65,8±31,5	0,7895
	Δ SUVmed(bvf)	60,1 ± 18,0	50,1 ± 20,2	0,2474
Δ SUVmed (Basal – 12 semanas) (%)	Δ SUVmed(20%)	64,0±22,8	52,8±23,9	0,1293
	Δ SUVmed(30%)	65,4±22,4	53,4±24,1	0,0823
	Δ SUVmed(40%)	65,8±22,1	51,7±26,7	0,0760
	Δ SUVmed(50%)	65,7 ± 22,1	51,6 ± 26,0	0,0701
	Δ SUVmed(bvf)	57,4 ± 26,2	44,8 ± 23,6	0,0873

SUV, *standard uptake value*.

Avaliação de Resposta à QRT pelo MTV

O volume tumoral metabólico basal era semelhante nos grupos de respondedores e não respondedores. (Tabelas 9, 10 e 11). Quando comparado somente à resposta patológica, apenas uma variável mostrou-se diferente. O MTV(bvf) calculado no PET/CT basal foi significativamente maior no grupo de respondedores, com média \pm DP de $56,2 \pm 26,3 \text{ cm}^3$, enquanto os não respondedores mostraram média \pm DP de $46,0 \pm 48,2 \text{ cm}^3$ ($p=0,0491$). (Tabela 11)

A análise do volume tumoral metabólico mostrou poucas variáveis com diferença significativa entre os grupos de resposta, quando comparado à resposta final. De fato, somente o Δ MTV(Basal – 12 semanas) mostrou diferenças entre os grupos, independentemente do *threshold* utilizado. (Tabela 9)

Por outro lado, quando comparado somente à resposta clínica, identifica-se que todas as variáveis de resposta apresentaram diferença estatisticamente significativa. Por exemplo, o MTV(bvf) 12 semanas após a QRT foi de $7,1 \pm 8,8 \text{ cm}^3$ no grupo de respondedores e de $17,8 \pm 19,1 \text{ cm}^3$ no grupo de não respondedores ($p=0,0037$). As variações do MTV após 6 ou 12 semanas também foram estatisticamente maiores no grupo de respondedores, independentemente do *threshold* escolhido. (Tabela 10)

Tabela 9: Análise univariada comparando o MTV e suas variações entre os grupos de Resposta Final Completa e Incompleta.

Resposta Final				
PET/CT	Variáveis	Completa	Incompleta	p
Basal (cm ³)	MTV(20%)	79,5±71,8	62,5±52,8	0,3175
	MTV(30%)	51,4±52,9	40,2±35,0	0,4318
	MTV(40%)	35,6±40,5	26,0±20,9	0,4817
	MTV(50%)	24,0±29,1	16,5±12,6	0,4039
	MTV(bvf)	63,1±65,7	45,9±48,7	0,1170
6 semanas (cm ³)	MTV(20%)	64,9±110,3	48,4±40,3	0,5581
	MTV(30%)	44,4±71,5	28,8±21,3	0,6678
	MTV(40%)	25,9±32,2	17,5±12,9	0,7807
	MTV(50%)	14,0±14,5	10,6±7,7	0,8437
	MTV(bvf)	20,5±29,1	16,7±15,4	0,5349
12 semanas (cm ³)	MTV(20%)	36,4±39,0	47,2±40,6	0,1984
	MTV(30%)	24,0±25,9	29,0±25,7	0,2070
	MTV(40%)	14,9±15,8	21,6±32,2	0,1773
	MTV(50%)	8,8±8,7	10,7±9,6	0,3390
	MTV(bvf)	11,4±11,4	17,5±19,6	0,1375
Δ MTV (Basal – 6 semanas) (%)	Δ MTV(20%)	11,6±91,4	-5,7±94,1	0,2211
	Δ MTV(30%)	-21,3±185,5	-6,4±109,9	0,2255
	Δ MTV(40%)	-29,0±205,8	-1,7±119,1	0,2083
	Δ MTV(50%)	-10,8±169,6	2,0±120,2	0,2104
	Δ MTV(bvf)	60,8±37,8	44,1±53,2	0,1804
Δ MTV (Basal – 12 semanas) (%)	Δ MTV(20%)	54,6±44,7	4,2±75,9	0,0017
	Δ MTV(30%)	44,0±64,7	5,7±84,3	0,0100
	Δ MTV(40%)	42,3±65,5	-123,3±1120,8	0,0212
	Δ MTV(50%)	48,5±53,0	14,9±79,4	0,0293
	Δ MTV(bvf)	76,8±26,9	51,9±40,7	0,0021

MTV, *metabolic tumor volume*.

Tabela 10: Análise univariada comparando o MTV e suas variações entre os grupos de Resposta Clínica Completa e Incompleta.

PET/CT	Resposta Clínica			
	Variáveis	Completa	Incompleta	p
Basal (cm ³)	MTV(20%)	73,8±76,5	64,9±53,8	0,8455
	MTV(30%)	47,9±57,3	41,8±35,8	0,7936
	MTV(40%)	34,4±45,5	27,0±21,6	0,7893
	MTV(50%)	25,1±34,2	16,9±12,6	0,8761
	MTV(bvf)	65,8±77,1	46,8 ± 47,5	0,4132
6 semanas (cm ³)	MTV(20%)	60,2±132,4	50,4±39,7	0,0302
	MTV(30%)	40,0±84,7	30,7±22,4	0,0426
	MTV(40%)	20,6±35,5	19,1±14,5	0,0530
	MTV(50%)	10,4±14,8	11,5±8,4	0,0581
	MTV(bvf)	17,4±34,1	17,5±15,3	0,0268
12 semanas (cm ³)	MTV(20%)	28,5±42,9	47,8±39,3	0,0101
	MTV(30%)	17,1±24,2	29,9±25,6	0,0121
	MTV(40%)	9,3±10,6	22,1±31,3	0,0090
	MTV(50%)	5,6±6,4	11,2±9,7	0,0139
	MTV(bvf)	7,1±8,8	17,8±19,1	0,0037
Δ MTV (Basal – 6 semanas) (%)	Δ MTV(20%)	40,4±96,6	-9,4±91,3	0,0015
	Δ MTV(30%)	4,3±216,4	-11,9±108,2	0,0019
	Δ MTV(40%)	0,4±237,1	-8,8±118,9	0,0013
	Δ MTV(50%)	19,1±191,5	-4,2±119,1	0,0012
	Δ MTV(bvf)	80,1±26,7	42,0±51,8	0,0009
Δ MTV (Basal – 12 semanas) (%)	Δ MTV(20%)	66,8±50,0	6,0±72,9	0,0001
	Δ MTV(30%)	61,2±63,4	5,5±82,0	0,0002
	Δ MTV(40%)	65,5±54,4	-114,5±1075,6	0,0002
	Δ MTV(50%)	72,3±36,6	13,2±77,2	0,0002
	Δ MTV(bvf)	89,8±11,4	51,5±39,7	< 0,0001

MTV, *metabolic tumor volume*.

Tabela 11: Análise univariada comparando o MTV e suas variações entre os grupos de Resposta Patológica Completa e Incompleta.

PET/CT	Resposta Patológica			p
	Variáveis	Completa	Incompleta	
Basal (cm ³)	MTV(20%)	80,9±54,1	63,9±53,5	0,1225
	MTV(30%)	53,2±37,4	40,7±34,5	0,1795
	MTV(40%)	35,7±24,3	26,1±19,8	0,1364
	MTV(50%)	22,2±12,0	16,6±12,0	0,1269
	MTV(bvf)	56,2±26,3	46,0±48,2	0,0491
6 semanas (cm ³)	MTV(20%)	60,5±34,7	49,3±41,6	0,2474
	MTV(30%)	43,5±30,0	28,8±21,4	0,2170
	MTV(40%)	30,3±23,2	17,2±12,4	0,1894
	MTV(50%)	17,6±12,7	10,1±6,9	0,1513
	MTV(bvf)	21,4±14,3	16,2±14,8	0,3388
12 semanas (cm ³)	MTV(20%)	43,8±28,8	47,1±42,0	0,7062
	MTV(30%)	31,3±25,6	28,4±26,3	0,6131
	MTV(40%)	21,1±19,1	21,8±34,7	0,7268
	MTV(50%)	12,1±9,9	10,4±9,5	0,5258
	MTV(bvf)	15,7±12,5	17,1±19,2	0,8613
Δ MTV (Basal – 6 semanas) (%)	Δ MTV(20%)	-10,3±67,5	5,6±71,4	0,3388
	Δ MTV(30%)	-21,4±81,3	7,9±72,9	0,3618
	Δ MTV(40%)	-23,0±87,3	16,2±65,6	0,3857
	Δ MTV(50%)	-6,3±75,7	22,1±59,4	0,4297
	Δ MTV(bvf)	43,3±17,0	51,5±43,4	0,3856
Δ MTV (Basal – 12 semanas) (%)	Δ MTV(20%)	37,6±50,7	11,5±64,1	0,2430
	Δ MTV(30%)	27,6±67,0	17,3±60,7	0,4454
	Δ MTV(40%)	27,1±69,6	-132,2±1230,8	0,5379
	Δ MTV(50%)	35,0±57,4	27,0±57,5	0,6657
	Δ MTV(bvf)	65,4±34,2	57,2±33,3	0,4132

MTV, *metabolic tumor volume*.

Avaliação de Resposta à QRT pela TLG

A glicólise total da lesão (TLG) calculada no estudo pré-QRT foi semelhante entre os grupos de respondedores e não respondedores (Tabelas 12, 13 e 14). A TLG obtida no PET/CT de 6 semanas também não foi diferente entre os dois grupos. Somente a TLG após 12 semanas mostrou-se estatisticamente diferente. As variações Δ TLG (Basal – 6 semanas) e Δ TLG (Basal – 12 semanas) foram significativamente maiores no grupo de respondedores. Por exemplo, a redução da TLG(50%) após 12 semanas da QRT foi de $82,5\% \pm 22,5\%$ (média \pm DP) entre os respondedores e de $60,5\% \pm 34,9\%$ entre os não respondedores ($p=0,0006$). (Figura 4 e Tabela 12)

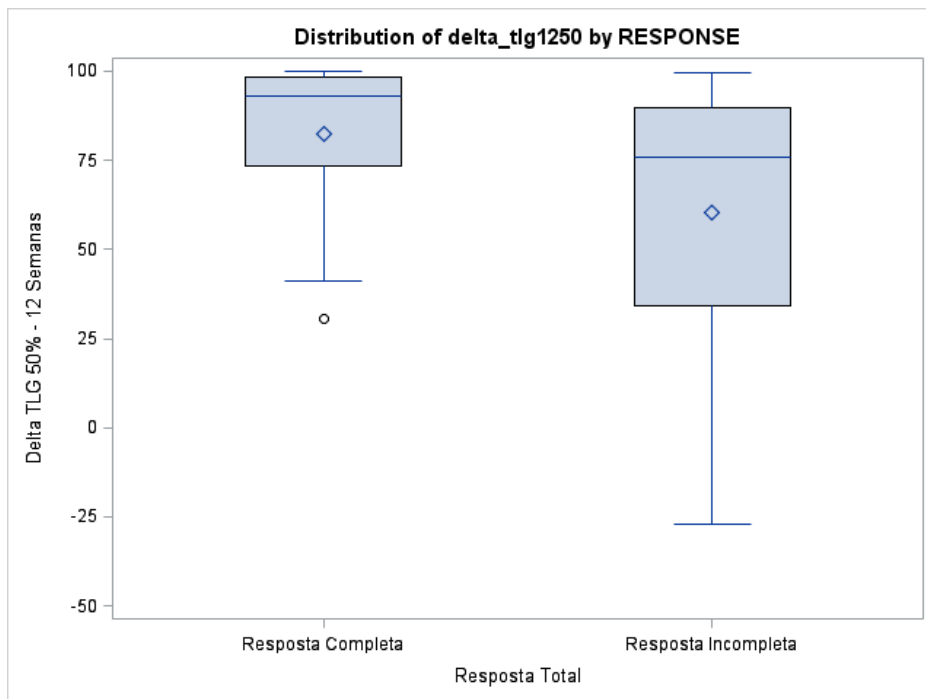


Figura 4: Gráfico boxplot do Δ TLG(50%) entre o PET/CT basal e o de 12 semanas, comparando com a resposta final.

A comparação isolada com a resposta clínica mostrou valores de TLG estatisticamente menores 6 ou 12 semanas após a QRT. Como exemplo, a TLG(bvf) 12 semanas após a QRT foi de $18.485,6 \pm 23.698,3$ g/ml \cdot cm³ (média \pm DP) no grupo de respondedores e de $107.694,9 \pm 200.070,5$ g/ml \cdot cm³ no grupo de não respondedores ($p=0,0002$). (Tabela 13)

A variações da TLG após a QRT também foram estatisticamente maiores no grupo de paciente com RCC, para todos os *thresholds* testados e nos dois intervalos (6 e 12 semanas). Por exemplo, o Δ TLG(bvf) mostrou redução de $96,3\% \pm 4,8\%$ (média \pm DP) dose semanas após a QRT entre respondedores e de $67,5\% \pm 55,3\%$ no grupo de não respondedores ($p < 0,0001$). (Tabela 13) A análise da glicólise total da lesão não mostrou quaisquer variáveis com diferença significativa entre os grupos de resposta, quando comparado à resposta patológica. (Tabela 14)

Tabela 12: Análise univariada comparando a TLG e suas variações entre os grupos de Resposta Final Completa e Incompleta.

PET/CT	Variáveis	Resposta Final		p
		Completa	Incompleta	
Basal (g/ml \times mm ³)	TLG(20%)	583741,9 \pm 552966,4	601091,4 \pm 1196693,8	0,2879
	TLG(30%)	473944,5 \pm 489017,5	385788,4 \pm 487480,3	0,3013
	TLG(40%)	378825,9 \pm 416007,5	293238,2 \pm 356702,8	0,3958
	TLG(50%)	288207,5 \pm 332733,5	200049,2 \pm 237005,3	0,2345
	TLG(bvf)	520012,3 \pm 531879,6	544606,8 \pm 1203294,9	0,1758
6 semanas (g/ml \times mm ³)	TLG(20%)	128335,8 \pm 171203,2	137811,3 \pm 144555,	0,4136
	TLG(30%)	99438,3 \pm 127685,2	115011,7 \pm 138144,4	0,3750
	TLG(40%)	68196,2 \pm 71075,8	87451,9 \pm 125997,7	0,5049
	TLG(50%)	43184,2 \pm 38216,0	52445,9 \pm 60276,2	0,6469
	TLG(bvf)	58961,9 \pm 67512,3	79409,9 \pm 116863,6	0,5049
12 semanas (g/ml \times mm ³)	TLG(20%)	76163,7 \pm 75315,9	157824,8 \pm 190891,2	0,0229
	TLG(30%)	112156,7 \pm 258976,2	118112,3 \pm 145407,3	0,0505
	TLG(40%)	42667,3 \pm 44740,5	86556,0 \pm 107524,4	0,0247
	TLG(50%)	28967,8 \pm 30257,6	60048,9 \pm 77134,5	0,0348
	TLG(bvf)	88405,5 \pm 259858,5	95364,3 \pm 162398,1	0,0374
Δ TLG (Basal – 6 semanas) (%)	Δ TLG(20%)	68,9 \pm 44,3	59,8 \pm 36,8	0,0643
	Δ TLG(30%)	57,8 \pm 83,3	41,9 \pm 157,6	0,0384
	Δ TLG(40%)	57,0 \pm 86,1	61,2 \pm 33,8	0,0430
	Δ TLG(50%)	62,8 \pm 70,1	61,4 \pm 34,1	0,0467
	Δ TLG(bvf)	82,8 \pm 21,2	72,1 \pm 27,1	0,0333
Δ TLG (Basal – 12 semanas) (%)	Δ TLG(20%)	83,2 \pm 20,1	59,3 \pm 34,1	0,0003
	Δ TLG(30%)	59,4 \pm 102,7	60,5 \pm 32,4	0,0019
	Δ TLG(40%)	80,5 \pm 26,5	62,6 \pm 31,7	0,0016
	Δ TLG(50%)	82,5 \pm 22,5	60,5 \pm 34,9	0,0006
	Δ TLG(bvf)	69,1 \pm 102,1	72,8 \pm 24,4	0,0003

TLG, total lesion glycolysis.

Tabela 13: Análise univariada comparando a TLG e suas variações entre os grupos de Resposta Clínica Completa e Incompleta.

Resposta Clínica				
PET/CT	Variáveis	Completa	Incompleta	p
Basal (g/ml × mm ³)	TLG(20%)	554640,3±605661,0	605082,6±1153711,6	0,7510
	TLG(30%)	461193,3±546440	395097,0±477885,0	0,7342
	TLG(40%)	382733,1±475276,0	299275,4±349525,4	0,7765
	TLG(50%)	292337,7±395097,6	206248,2±230457,6	0,9956
	TLG(bvf)	525327,1±604386,3	541686,0±1157808,1	0,4196
6 semanas (g/ml × mm ³)	TLG(20%)	105313,8±195771,8	141128,5±141001,5	0,0251
	TLG(30%)	80069,0±144385,7	117251,8±134106,3	0,0251
	TLG(40%)	49871,9±72942,8	89243,4±121968,4	0,0329
	TLG(50%)	30036,6±35579,9	54061,3±58609,7	0,0469
	TLG(bvf)	44319,4±71354,4	80474,6±113083,3	0,0340
12 semanas (g/ml × mm ³)	TLG(20%)	50555,2±72637,7	156095,2±183505,0	0,0006
	TLG(30%)	36032,7±49623,8	131665,0±185960,9	0,0004
	TLG(40%)	23371,8±29644,2	86645,5±103729,4	0,0003
	TLG(50%)	15789,2±20649,9	60022,8±74321,7	0,0003
	TLG(bvf)	18485,6±23698,3	107694,9±200070,5	0,0002
Δ TLG (Basal – 6 semanas) (%)	Δ TLG(20%)	78,3±49,1	58,8±35,9	0,0003
	Δ TLG(30%)	64,5±98,8	41,9±151,8	0,0002
	Δ TLG(40%)	64,0±102,1	59,7±33,4	0,0003
	Δ TLG(50%)	70,5±82,5	60,2±33,4	0,0003
	Δ TLG(bvf)	90,9±17,1	71,5±26,5	0,0002
Δ TLG (Basal – 12 semanas) (%)	Δ TLG(20%)	90,4±15,7	59,9±33,1	< 0,0001
	Δ TLG(30%)	87,9±25,5	55,1±57,9	< 0,0001
	Δ TLG(40%)	89,3±22,4	62,4±31,1	<0,0001
	Δ TLG(50%)	83,4±35,4	62,1±32,6	0,0001
	Δ TLG(bvf)	96,3±4,8	67,5±55,3	< 0,0001

TLG, total lesion glycolysis.

Tabela 14: Análise univariada comparando a TLG e suas variações entre os grupos de Resposta Patológica Completa e Incompleta.

PET/CT	Variáveis	Resposta Patológica		p
		Completa	Incompleta	
Basal (g/ml × mm ³)	TLG(20%)	606655,9±376882	496718,3±619794,4	0,1247
	TLG(30%)	482933,0±305538,4	396016,4±517290,1	0,1203
	TLG(40%)	372044,9±229085,6	300627,6±377117,1	0,1388
	TLG(50%)	265539,3±153261,7	204763,6±250297,2	0,0646
	TLG(bvf)	506192,2±304625,7	435209,1±620729,5	0,1117
6 semanas (g/ml × mm ³)	TLG(20%)	142346,3±99781,6	141806,2±151605,7	0,5935
	TLG(30%)	113294,6±79188,1	106779,3±114742,7	0,5046
	TLG(40%)	80609,8±59637,0	90728,7±134435,2	0,4233
	TLG(50%)	57596,6±36671,0	52960,9±64003,4	0,3502
	TLG(bvf)	71429,1±54325,4	80830,2±123122,3	0,5631
12 semanas (g/ml × mm ³)	TLG(20%)	105307,7±66570,9	155135,6±187297,1	0,7757
	TLG(30%)	204479,6±372236,9	114940,4±140368,8	0,7476
	TLG(40%)	65749,6±50012,3	83557,0±101319,2	0,9633
	TLG(50%)	44184,6±33024,5	57530,6±70411,9	0,8469
	TLG(bvf)	172074,0±381099,4	92768,9±159540,3	0,8040
Δ TLG (Basal – 6 semanas) (%)	Δ TLG(20%)	61,6±29,6	62,2±36,5	0,6089
	Δ TLG(30%)	68,1±16,5	58,1±22,7	0,2384
	Δ TLG(40%)	58,7±34,7	64,3±32,6	0,7895
	Δ TLG(50%)	62,5±31,8	65,8±31,5	0,7895
	Δ TLG(bvf)	74,5±37,0	74,1±27,0	0,9114
Δ TLG (Basal – 12 semanas) (%)	Δ TLG(20%)	75,0±22,6	61,3±32,8	0,1766
	Δ TLG(30%)	26,7±148,0	63,3±31,0	0,4677
	Δ TLG(40%)	72,6±27,8	66,0±29,9	0,3628
	Δ TLG(50%)	74,3±26,3	63,9±32,7	0,2079
	Δ TLG(bvf)	37,0±150,3	74,5±23,9	0,1766

TLG, total lesion glycolysis.

Análise Multivariada

As razões de prevalência (RP) foram obtidas somente a partir de variáveis com resultado estatisticamente significativo à análise univariada. Quanto maior o valor da RP, maior a intensidade de associação da variável estudada com a resposta à QRT. As variações percentuais das medidas de PET/CT foram ajustadas por sexo, idade e intervalo entre o PET/CT basal e a QRT.

Na Tabela 15 estão resumidas as variações percentuais dos parâmetros quantitativos de PET/CT (Δ SUVmax, Δ SUVmed, Δ MTV e Δ TLG) com RP estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação à resposta final completa. Como exemplo, a RP do Δ SUVmax(40%) entre o PET/CT basal e de 12 semanas foi de 1,0593 (IC95%= 1,0294 – 1,0900; $p < 0,0001$). Isso significa que a cada aumento de 1% na variação percentual de SUVmax(40%) na 12ª semana em relação ao basal, a prevalência de uma resposta final completa cresce em 5,93%. Observa-se que o Δ SUVmax mostrou RP maior do que o Δ SUVmed, Δ MTV ou Δ TLG. As RP também foram superiores nos intervalos de 12 semanas em relação basal, comparando-se às 6 semanas.

As variações em relação à resposta clínica completa encontram-se na Tabela 16. Mais uma vez nota-se uma forte associação do Δ SUVmax. Porém, o Δ SUVmed mostrou uma intensidade superior de associação com a resposta clínica completa. Por exemplo, a RP do Δ SUVmed(50%) entre o estudo basal e o de 6 semanas foi de 1,0975 (IC=1,0401 – 1,1581; $p = 0,0007$). Ou seja, a cada aumento de 1% na variação percentual de Δ SUVmed(50%) na 6ª semana em relação ao basal, a prevalência de uma resposta clínica completa aumenta em 9,75%. A RP do Δ SUVmed(50%) entre o estudo basal e o de 6 semanas também foi superior quando comparado à resposta patológica, com valor de 1,0898 (IC=1,0215 – 1,1626; $p = 0,0092$). (Tabela 17)

Curiosamente, as RP do Δ TLG foram menores que um, tanto comparado com a resposta final, clínica ou patológica. Isso pode revelar uma relação negativa. Ou seja, a cada diminuição percentual do Δ TLG, aumentaria a chance de resposta final completa. (Tabelas 15, 16 e 17)

Tabela 15: Análise multivariada da correlação entre as variáveis do PET/CT com a Resposta Final Completa. Inclui somente as variáveis com resultado estatisticamente significativo.

Variáveis	RP	IC 95%	p
Δ SUVmax(20%) basal - 12 sem.	1,0495	1,0208 - 1,0789	0,0006
Δ SUVmax(30%) basal - 12 sem.	1,0524	1,0218 - 1,0840	0,0007
Δ SUVmax(40%) basal - 6 sem.	1,0385	1,0099 - 1,0678	0,0080
Δ SUVmax(40%) basal - 12 sem.	1,0593	1,0294 - 1,0900	<0,0001
Δ SUVmax(bvf) basal - 6 sem.	1,0315	1,0054 - 1,0584	0,0179
Δ SUVmax(bvf) basal - 12 sem.	1,0513	1,0213 - 1,0822	0,0007
Δ SUVmed(20%) basal - 6 sem.	1,0298	1,0043 - 1,0560	0,0215
Δ SUVmed(30%) basal - 6 sem.	1,0342	1,0064 - 1,0628	0,0156
Δ SUVmed(50%) basal - 6 sem.	1,0315	1,0054 - 1,0584	0,0179
Δ MTV(20%) basal - 12 sem.	1,0151	1,0057 - 1,0245	0,0015
Δ MTV(40%) basal - 12 sem.	1,0107	1,0032 - 1,0183	0,0052
Δ MTV(bvf) basal - 12 sem.	0,9938	0,9908 - 0,9969	<0,0001
Δ TLG(20%) basal - 12 sem.	0,9713	0,9459 - 0,9975	0,0320
Δ TLG(30%) basal - 12 sem.	0,9940	0,9904 - 0,9976	0,0010
Δ TLG(40%) basal - 12 sem.	0,9689	0,9414 - 0,9971	0,0311

RP, razão de prevalência; IC, intervalo de confiança; SUV, *standard uptake value*; MTV, *metabolic tumor volume*; TLG, *total lesion glycolysis*.

Tabela 16: Análise multivariada da correlação entre as variáveis do PET/CT com a Resposta Clínica Completa. Inclui somente as variáveis com resultado estatisticamente significativo.

Variáveis	RP	IC 95%	p
Δ SUVmax(20%) basal - 12 sem.	1,0800	1,0424 - 1,1191	<0,0001
Δ SUVmax(30%) basal - 12 sem.	1,0800	1,0424 - 1,1191	<0,0001
Δ SUVmax(30%) basal - 6 sem.	1,0542	1,0112 - 1,0991	0,0131
Δ SUVmax(40%) basal - 6 sem.	1,0542	1,0112 - 1,0991	0,0131
Δ SUVmax(50%) basal - 12 sem.	1,0663	1,0356 - 1,0980	<0,0001
Δ SUVmax(bvf) basal - 6 sem.	1,0407	1,0029 - 1,0798	0,0346
Δ SUVmax(bvf) basal - 12 sem.	1,0473	1,0118 - 1,0841	0,0187
Δ SUVmed(40%) basal - 12 sem.	1,0837	1,0451 - 1,1237	<0,0001
Δ SUVmed(50%) basal - 6 sem.	1,0975	1,0401 - 1,1581	0,0007
Δ MTV(50%) basal - 6 sem.	1,0224	1,0081 - 1,0369	0,0021
Δ MTV(50%) basal - 12 sem.	1,0168	1,0010 - 1,0330	0,0376
Δ MTV(bvf) basal - 6 sem.	1,0313	1,0040 - 1,0594	0,0245
Δ MTV(bvf) basal - 12 sem.	1,0423	1,0069 - 1,0789	0,0187
Δ TLG(50%) basal - 6 sem.	0,9458	0,9137 - 0,9791	0,0016
Δ TLG(50%) basal - 12 sem.	0,9843	0,9744 - 0,9942	0,0020

RP, razão de prevalência; IC, intervalo de confiança; SUV, *standard uptake value*; MTV, *metabolic tumor volume*; TLG, *total lesion glycolysis*.

Tabela 17: Análise multivariada da correlação entre as variáveis do PET/CT com a Resposta Patológica Completa. Inclui somente as variáveis com resultado estatisticamente significativo.

Variáveis	RP	IC 95%	p
Δ SUVmax(20%) basal - 12 sem.	1,0558	1,0055 - 1,1085	0,0292
Δ SUVmed(40%) basal - 6 sem.	1,0585	1,0030 - 1,1171	0,0386
Δ SUVmed(50%) basal - 6 sem.	1,0898	1,0215 - 1,1626	0,0092
Δ MTV(20%) basal - 12 sem.	1,0189	1,0055 - 1,0325	0,0057
Δ TLG(20%) basal - 12 sem.	0,9591	0,9291 - 0,9900	0,0099
Δ TLG(30%) basal - 12 sem.	0,9960	0,9920 - 1,0000	0,0496
Δ TLG(40%) basal - 6 sem.	0,9829	0,9663 - 0,9998	0,0471
Δ TLG(50%) basal - 6 sem.	0,9661	0,9361 - 0,9970	0,0319
Δ TLG(bvf) basal - 12 sem.	0,9959	0,9921 - 0,9998	0,0371

RP, razão de prevalências; IC, intervalo de confiança; SUV, *standard uptake value*; MTV, *metabolic tumor volume*; TLG, *total lesion glycolysis*.

Análise das curvas ROC

A análise das curvas de Característica de Operação do Receptor, ou *Receiver Operating Characteristic* (ROC) mostrou uma nítida superioridade do valor preditivo das variáveis obtidas entre a 12^a semana e o basal (Tabela 19) em relação às variações entre 6^a semana e o basal (Tabela 18). Todas as variáveis estudadas mostraram áreas sob a curva (AUC) maiores no intervalo basal - 12 semanas. Nesse intervalo, o Δ SUVmax, o Δ SUVmed e o Δ TLG(bvf) foram as variáveis com maior AUC (maior que 0,8).

De todas as variáveis estudadas, o Δ TLG(bvf) entre o basal e 12 semanas foi a que mais se destacou, com maior área sob a curva (0,8068; IC=0,6936 – 0,9200). (Figura 5)

Considerando ponto de corte ótimo (92%) de redução da TLG(bvf) no estudo de 12 semanas em relação ao basal, temos a sensibilidade igual a 68,42% (IC= 47,52% – 89,32%) e a especificidade igual a 81,43% (IC= 72,32% – 90,54%). O valor preditivo positivo é igual a 50% (IC=30,78% - 69,22%) e o valor preditivo negativo é igual a 90,48 % (IC=83,23% - 97,72%). A acurácia é de 78,65% com os limites do IC(95%) iguais a 70,14% e 87,16%.

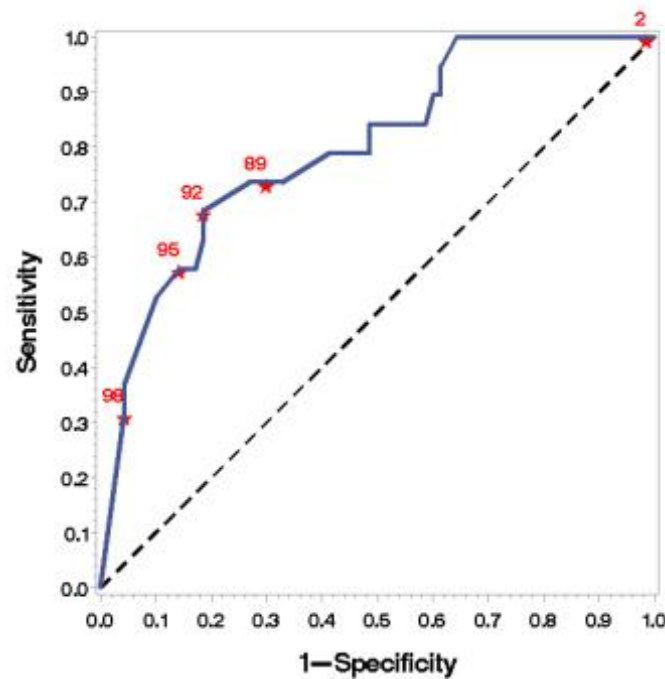


Figura 5: Curva ROC do Δ TLG(bvf) entre o estudo basal e o de 12 semanas.

Tabela 18: Resumo dos resultados das análises das curvas ROC para as variações entre o PET/CT de 6 semanas e o basal em relação à resposta completa.

Parâmetro	AUC	IC 95%	Corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Δ SUVmax	0,6811	0,5176 – 0,8445	72%	58,82%	73,44%	37,04	87,04	70,37
Δ SUVmédio(20%)	0,6650	0,6562 – 0,8237	70%	64,71%	71,88%	37,93	88,46	70,37
Δ SUVmédio(30%)	0,6834	0,5231 – 0,8436	69%	64,71%	68,75%	35,48	88,00	67,90
Δ SUVmédio(40%)	0,6383	0,4613 – 0,8154	69%	58,82%	70,31%	34,48	86,54	67,90
Δ SUVmédio(50%)	0,7119	0,5526 – 0,8711	66%	70,59%	65,63%	35,29	89,36	66,67
Δ SUVmédio(bvf)	0,7750	0,5833 – 0,9667	87%	66,67%	90,00%	33,33	86,79	68,75
Δ MTV(20%)	0,5993	0,4138 – 0,7847	40%	58,82%	68,75%	33,33	86,27	66,67
Δ MTV(30%)	0,5865	0,3998 – 0,7932	62%	52,94%	85,92%	50,00	87,30	79,01
Δ MTV(40%)	0,6020	0,3973 – 0,8067	68%	52,94%	93,75%	69,23	88,24	85,18
Δ MTV(50%)	0,6020	0,4038 – 0,8003	70%	52,94%	84,38%	47,37	87,10	77,78
Δ MTV(bvf)	0,6094	0,4243 – 0,7944	87%	47,06%	90,63%	57,14	86,57	81,48
Δ TLG(20%)	0,6512	0,4750 – 0,8274	88%	52,94%	85,94%	50,00	87,30	79,01
Δ TLG(30%)	0,6613	0,4824 – 0,8402	87%	52,94%	82,91%	45,00	86,89	76,54
Δ TLG(40%)	0,6608	0,4824 – 0,8392	92%	52,94%	93,75%	72,73	87,14	85,16
Δ TLG(50%)	0,6599	0,4834 – 0,8365	88%	52,94%	78,13%	39,13	86,21	72,84
Δ TLG(bvf)	0,6636	0,4946 – 0,8326	91%	52,94%	75,00%	36,00	85,71	70,37

ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the curve; IC, intervalo de confiança; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo; SUV, standard uptake value; MTV, metabolic tumor volume; bvf, best visual fit; TLG, total lesion glycolysis.

Tabela 19: Resumo dos resultados das análises das curvas ROC para a variações entre o PET/CT de 12 semanas e o basal em relação à resposta completa.

Parâmetro	AUC	IC 95%	Corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Δ SUVmax	0,8015	0,6810 – 0,9220	71%	68,42%	74,29%	41,94%	89,66%	73,03%
Δ SUVmédio(20%)	0,7789	0,6621 – 0,9058	69%	73,68%	70,00%	40,00%	90,74%	70,79%
Δ SUVmédio(30%)	0,7955	0,6714 – 0,9195	72%	68,42%	74,29%	44,83%	90,00%	75,28%
Δ SUVmédio(40%)	0,7947	0,6701 – 0,9193	71%	68,42%	74,29%	41,95%	89,66%	73,03%
Δ SUVmédio(50%)	0,8015	0,6796 – 0,9234	71%	68,42%	78,57%	46,43%	90,16%	76,40%
Δ SUVmédio(bvf)	0,7680	0,6258 – 0,9102	63%	68,42%	77,14%	44,83%	90,00%	75,28%
Δ MTV(20%)	0,7511	0,6196 – 0,8826	43%	73,68%	65,71%	36,84%	90,20%	67,41%
Δ MTV(30%)	0,7060	0,5515 – 0,8605	35%	78,95%	55,71%	32,61%	90,70%	60,67%
Δ MTV(40%)	0,6767	0,5121 – 0,8413	63%	58,89%	75,71%	39,29%	86,88%	71,91%
Δ MTV(50%)	0,6699	0,5147 – 0,8252	63%	63,16%	64,29%	32,43%	86,54%	64,04%
Δ MTV(bvf)	0,7586	0,6320 – 0,8853	79%	68,42%	74,29%	41,93%	89,65%	73,03%
Δ TLG(20%)	0,7887	0,6595 – 0,9180	86%	73,68%	82,86%	53,84%	92,06%	80,90%
Δ TLG(30%)	0,7669	0,6208 – 0,9131	86%	73,68%	77,14%	46,67%	91,52%	76,40%
Δ TLG(40%)	0,7496	0,6009 – 0,8984	87%	68,42%	74,29%	41,93%	89,65%	73,03%
Δ TLG(50%)	0,7647	0,6263 – 0,9030	89%	68,42%	74,29%	41,93%	89,65%	73,03%
Δ TLG(bvf)	0,8068	0,6936 – 0,9200	92%	68,42%	81,43%	50,00%	90,48%	78,65%

ROC, *receiver operating characteristic*; AUC, *area under the curve*; IC, intervalo de confiança; VPP, valor preditivo positivo; VPN, valor preditivo negativo; SUV, *standard uptake value*, MTV, *metabolic tumor volume*; bvf, *best visual fit*; TLG, *total lesion glycolysis*.

A comparação entre as curvas ROC de Δ SUVmed(20%), Δ SUVmed(30%), Δ SUVmed(40%), Δ SUVmed(50%) e Δ SUVmed(bvf) entre o PET/CT basal e de 12 semanas, pelo modelo não paramétrico, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os diversos *thresholds* testados.(Figura 6)

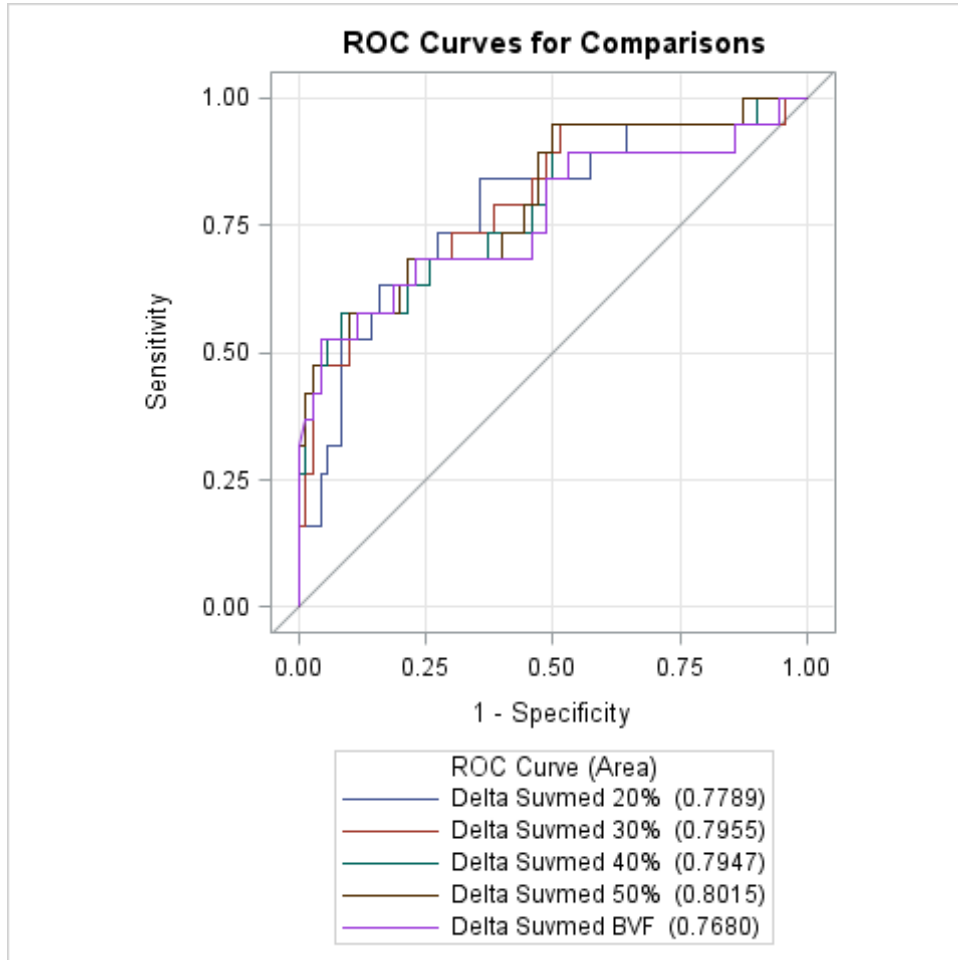


Figura 6: Comparação entre as curvas ROC do Δ SUVmed(20%), Δ SUVmed(30%), Δ SUVmed(40%), Δ SUVmed(50%) e Δ SUVmed(bvf) entre o PET/CT basal e de 12 semanas.

A comparação entre as curvas ROC de Δ MTV (Figura 7) e Δ TLG (Figura 8) com todos os *thresholds*, entre o PET/CT basal e de 12 semanas, também não mostrou diferenças entre eles.

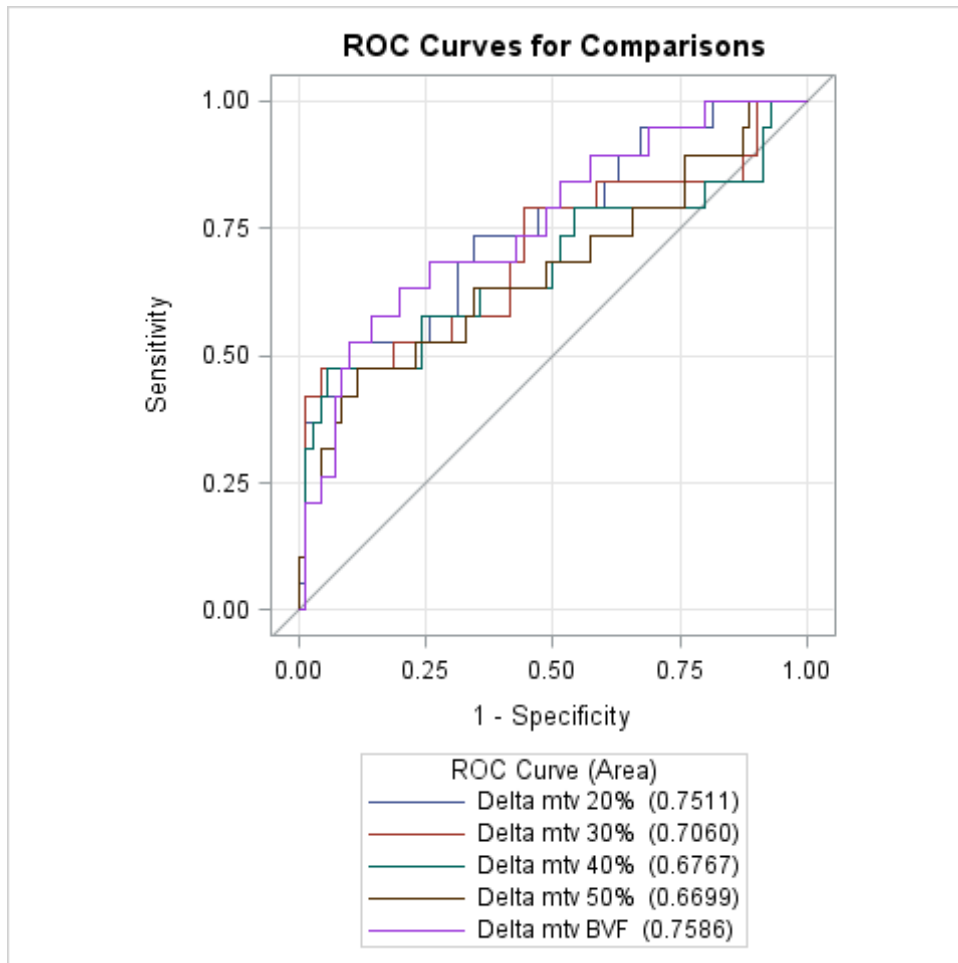


Figura 7: Comparação entre as curvas ROC do Δ MTV(20%), Δ MTV(30%), Δ MTV(40%), Δ MTV(50%) e Δ MTV(bvf) entre o PET/CT basal e de 12 semanas.

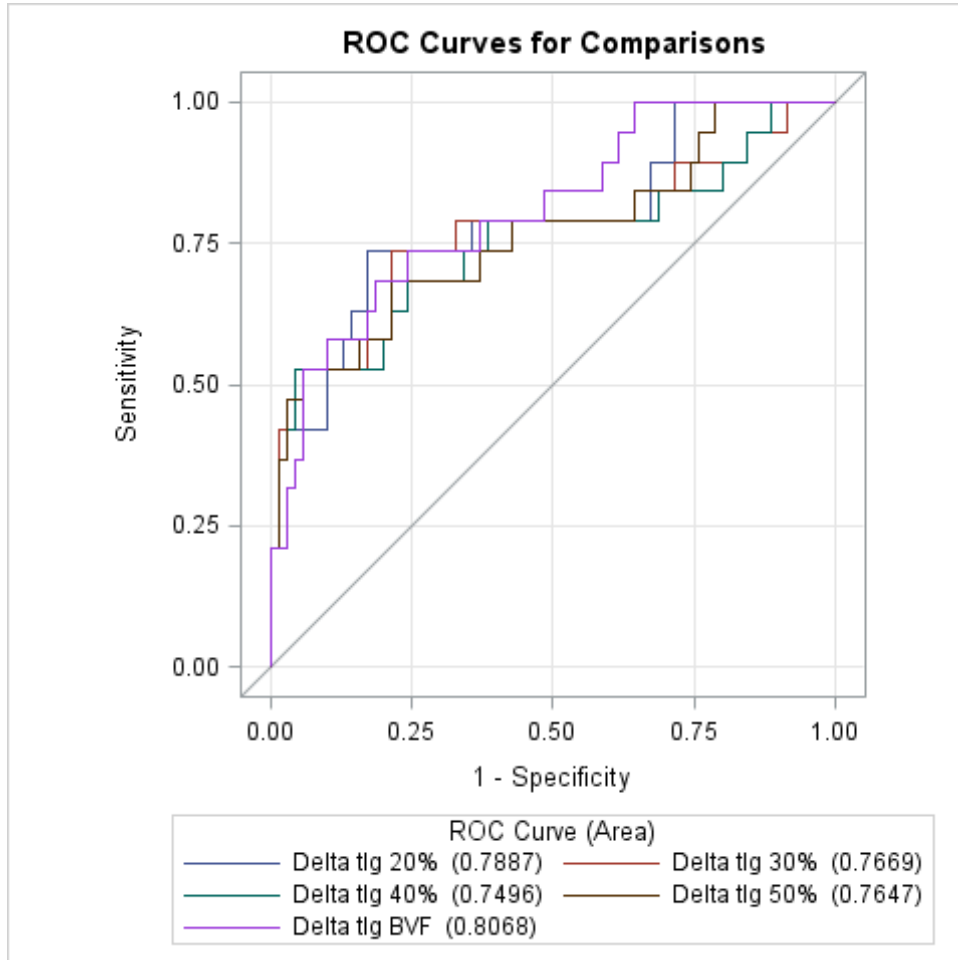


Figura 8: Comparação entre as curvas ROC do $\Delta\text{TLG}(20\%)$, $\Delta\text{TLG}(30\%)$, $\Delta\text{TLG}(40\%)$, $\Delta\text{TLG}(50\%)$ e $\Delta\text{TLG}(\text{bv})$ entre o PET/CT basal e de 12 semanas.

A comparação das cinco variáveis com maior AUC na análise ROC (intervalo entre o PET/CT basal e de 12 semanas), notadamente ΔSUVmax , $\Delta\text{TLG}(\text{bv})$, $\Delta\text{SUVmed}(30\%)$, $\Delta\text{SUVmed}(40\%)$ e $\Delta\text{SUVmed}(50\%)$, também não mostrou diferenças estatisticamente significativas. (Figura 9)

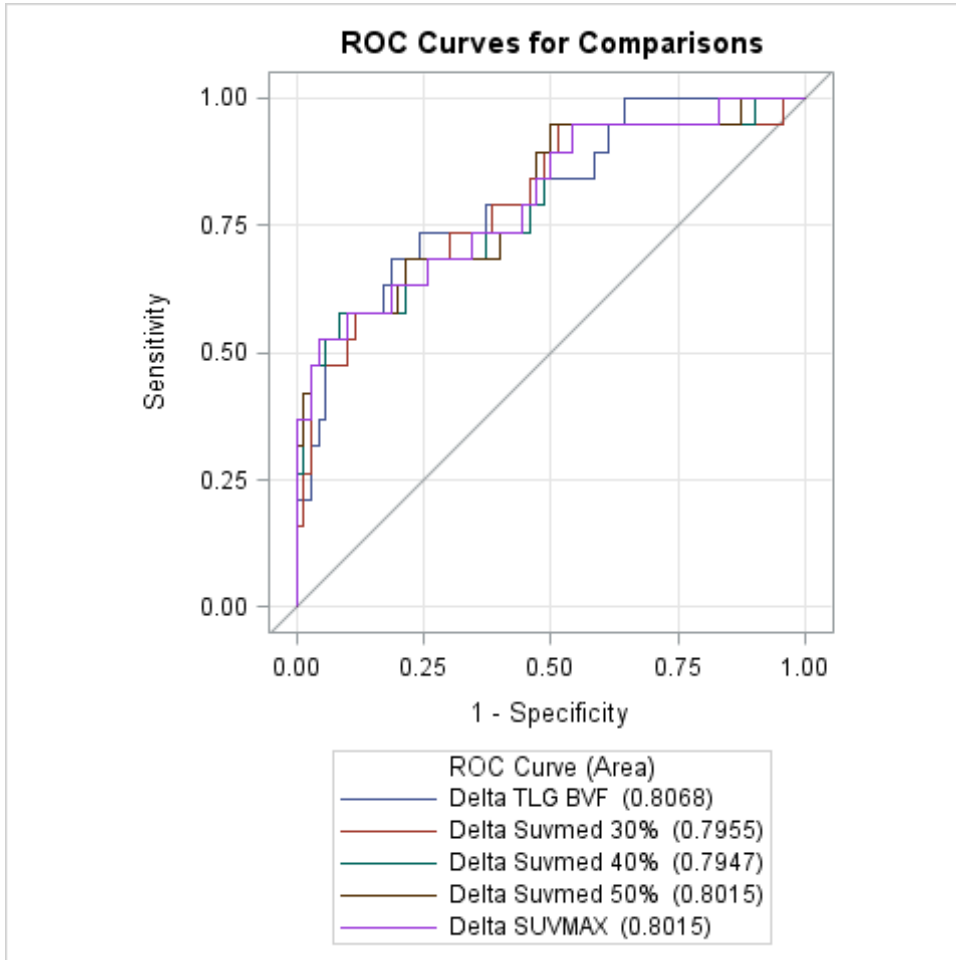


Figura 9: Comparação entre as curvas ROC do Δ SUVmax, Δ TLG(bvf), Δ SUVmed(30%), Δ SUVmed(40%) e Δ SUVmed(50%) entre o PET/CT basal e de 12 semanas.

DISCUSSÃO

A porção distal do reto é desprovida de cobertura peritoneal. Essa particularidade anatômica que faz com que o tratamento e o prognóstico de tumores localizados nessa região sejam diferentes daqueles localizados no reto proximal. Definimos como reto distal a porção distante até 7 cm da margem anal. A câncer localmente avançado é definido por todos os tumores de reto com estágio clínico T3 ou T4, ou qualquer T com N+, ou ainda, aqueles considerados inoperáveis ou irressecáveis pelo cirurgião colorretal.(44)

No Brasil, o câncer já é a segunda causa de morte por doenças, atrás apenas das doenças do aparelho circulatório. Segundo a projeção do INCA, 596 mil casos de câncer deverão ser registrados em 2016. Desses, mais de 34 mil serão colorretais e cerca de 10 mil de reto.(5) Aproximadamente 10% dos casos de câncer de reto são diagnosticados inicialmente como localmente avançados, ou seja, cerca de mil pacientes de câncer de reto localmente avançado são diagnosticados por ano no Brasil.(45, 46)

A quimiorradioterapia seguida pela excisão total do mesorreto é o tratamento padrão para pacientes com câncer de reto localmente avançado. Entretanto, a morbidade e mortalidade desse tipo de intervenção cirúrgica não é desprezível, alcançando cerca de 12% de complicações maiores e 34% de complicações menores.(47) Além disso, 5 a 60% dos pacientes submetidos à QRT são beneficiados por um *downstaging* do tumor primário e cerca de 20% alcançam resposta patológica completa.(7) Esses pacientes poderiam potencialmente evitar uma cirurgia desnecessária caso existisse um método de diagnóstico por imagem confiável para determinar a resposta patológica completa.

A tomografia computadorizada de tórax e abdome, a ressonância magnética da pelve e a ultrassonografia transanal tridimensional são os métodos de diagnóstico por imagem mais usados no estadiamento do câncer colorretal. (7) Contudo, seu papel na avaliação de resposta à QRT é limitado. Elas não são capazes de diferenciar, com precisão, tecido fibrótico de tumor viável.(11) A sensibilidade da RM e da ultrassonografia transanal no reestadiamento do câncer de reto após a QRT é da ordem de 37% e 15%, respectivamente. (48) A ressonância magnética com a técnica de imagens ponderadas por difusão tem mostrado resultados bem melhores do que a técnica tradicional.(49)

Contudo, uma recente metanálise comparando o PET, o PET/CT e a RM com a técnica de difusão na predição de resposta à QRT mostrou que o PET/CT apresenta valores maiores de sensibilidade e especificidade. Essa publicação apontou sensibilidade e especificidade de 85% e 73% para a RM com difusão e de 89% e 80% para o PET/CT com FDG-¹⁸F.(50) Outra metanálise envolvendo um total de 1526 pacientes calculou que o PET/CT apresenta sensibilidade, especificidade e AUC acumuladas respectivamente de 73%, 77%, e 0,83 na avaliação de resposta à QRT neoadjuvante. Essa mesma publicação apontou a análise visual, o SUVmax e o Δ SUVmax como as variáveis de PET/CT mais utilizadas na predição de resposta à QRT.(51)

O PET/CT com FDG-¹⁸F vem ocupando um espaço cada vez maior na avaliação de resposta nos mais diversos tipos de neoplasias, sendo interpretado principalmente por análise visual e pela quantificação do SUVmax das lesões alvo. Nosso estudo focou principalmente na análise quantitativa volumétrica do PET/CT com FDG-¹⁸F para determinar a resposta metabólica do câncer de reto após a QRT neoadjuvante.

A análise visual não fez parte dos critérios estudados por esse estudo pelos seguintes motivos. Ela é alvo de muitas críticas por ser subjetiva e por não se respaldar em critérios reprodutíveis. É extremamente difícil quantificar uma análise baseada em parâmetros meramente visuais. Além disso, a população objeto desse estudo já foi estudada de acordo com esses critérios e os resultados previamente publicados.(30, 52, 53) Embora a análise quantitativa do SUVmax e do Δ SUVmax dessa mesma população já tenha sido publicada, (53) essas análises foram novamente realizadas para permitir comparações com esses dois parâmetros quantitativos, que são os mais utilizados na prática clínica.

Nossos dados mostram que a QRT produziu uma redução mais significativa do SUVmax no grupo de respondedores. A queda observada foi da ordem de 75% entre respondedores e 50% entre não respondedores. Esses achados já eram esperados, uma vez que a quimioterapia e radioterapia promovem a morte celular e a captação de FDG-¹⁸F é inversamente proporcional à quantidade de necrose tecidual.

O mesmo comportamento pôde ser observado com o SUVmed. Diferentemente do SUVmax, o SUVmed traduz o metabolismo glicolítico de todos os voxels que formam a imagem do tumor, e não somente do voxel com valor máximo.

Portanto, o SUVmed depende do volume tumoral que, por sua vez, depende do *threshold* selecionado. Examinando os resultados de SUVmed na análise univariada, observamos que não houve diferenças significativas para o SUVmed entre respondedores e não respondedores utilizando os *thresholds* 20% e 40% no intervalo de 6 semanas. Entretanto, no intervalo de 12 semanas todos os *thresholds* aplicados ao SUVmed foram capazes de diferenciar os dois grupos. Uma explicação bastante plausível é a que leva em consideração que o *downstaging* é mais significativo 12 semanas após a QRT do que em 6 semanas.(54)

Essa observação tem sido descrita por alguns autores que estudaram os efeitos da QRT adjuvante no volume tumoral, analisando as peças cirúrgicas ressecadas pela ETM.(54-56) Há uma tendência de se observar um *downstaging* mais significativo quanto maior o intervalo entre o final da QRT e a cirurgia. Evans e colaboradores estudaram o efeito do intervalo de tempo entre o final da QRT e a cirurgia no *downstaging* do tumor primário, comparando intervalos de 6 a 8 semanas, menores que 6 semanas e maiores que 8 semanas. A redução significativa do volume tumoral ocorreu em 33% dos pacientes operados com menos de 6 semanas, 37,5% dos pacientes operados entre 6 e 8 semanas, e em 62,2% dos pacientes operados com mais de 8 semanas.(55)

Nosso estudo focou na utilidade dos parâmetros volumétricos de quantificação de PET/CT para a determinação de resposta. Como esperado, a QRT produziu uma queda mais significativa da atividade metabólica e do volume tumoral nos pacientes com resposta completa, que apresentaram tecidos residuais menores e menos hipermetabólicos após o final do tratamento neoadjuvante. Entretanto, isso não foi tão claro na análise de 6 semanas como na de 12 semanas, uma vez que apenas o *threshold* de 20% demonstrou redução significativa de MTV quando comparado à resposta final completa.

O “efeito 12 semanas” pôde ser identificado tanto na análise univariada do MTV como na da TLG em relação à resposta final completa. Como era de se esperar, o volume tumoral metabólico foi constantemente menor entre os respondedores clínicos. A redução do MTV (Δ MTV) foi mais robusta no grupo de respondedores do que entre não respondedores. Por exemplo, o MTV(bvf) 12 semanas após a QRT foi de $7,1 \pm 8,8 \text{ cm}^3$ (média \pm DP) nos respondedores, contra $17,8 \pm 19,1 \text{ cm}^3$ nos não respondedores ($p=0,0037$). O mesmo se observou com o Δ TLG, mas as diferenças só foram significativas comparando o PET/CT realizado 12

semanas após a QRT. Portanto, nossos achados concordam com os estudos que analisaram as peças anatômicas. Após a QRT, intervalos maiores permitem uma redução mais significativa do volume tumoral.⁽⁵⁵⁾

A TLG é um parâmetro misto, que depende tanto do metabolismo como do volume tumoral. Portanto, era de se esperar que os resultados obtidos pela TLG fossem igualmente mistos, valendo-se das vantagens e desvantagens de cada método. Diferenças significativas entre os valores de TLG foram observadas no PET/CT de 12 semanas comparando-se com a resposta final completa. A TLG foi menor após a QRT em respondedores clínicos tanto após 6 como 12 semanas, independentemente do *threshold* utilizado. O Δ TLG foi o parâmetro com os p-valores mais significativos nas análises univariadas.

Curiosamente, quase nenhuma das comparações feitas pela análise univariada com a resposta patológica mostrou resultado significativo após a QRT. A única exceção foi o SUVmed(bvf) calculado no PET/CT de 12 semanas, que se apresentou significativamente menor entre os respondedores ($p=0,0490$). O fato de quase nenhuma variável expressar diferença significativa quando comparado à patologia pode ser explicado pelo número reduzido de pacientes no grupo de RPC. Apenas 9 pacientes alcançaram a resposta patológica completa, contra 58 que não alcançaram. Essa diferença numérica entre os grupos pode ter influenciado os resultados de maneira negativa, ocultando diferenças obviamente esperadas. Por outro lado, houve uma excelente correlação de todas as variáveis estudadas com a resposta clínica.

A análise multivariada testou a associação entre a redução de SUVmax, SUVmed, MTV e TLG com a resposta completa. A força de associação foi maior entre a queda do SUVmax do que com as demais variáveis, quando comparado à resposta completa. Quanto maior a queda do SUVmax, maior a probabilidade de resposta completa. Entretanto, a queda do SUVmed foi o parâmetro mais associado com a resposta clínica. Paradoxalmente, a associação da queda do TLG foi negativa, o que só pode ser explicado por uma falha no cálculo estatístico, subtraindo a variável basal pela pós-QRT e não o inverso. Também na análise multivariada se observou o “efeito 12 semanas” e a ausência de resultados significativos na comparação com a resposta patológica.

Embora os resultados da queda de TLG na análise multivariada tenham sido paradoxais, o Δ TLG(bvf) foi o parâmetro estudado que mostrou maior AUC, seguido

pelo $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ e o $\Delta\text{SUV}_{\text{med}}(50\%)$. Adotando o $\Delta\text{TLG}(\text{bv})$ como o melhor preditor de resposta, podemos afirmar que uma queda superior a 92% da TLG após a QRT é capaz de prever a resposta completa com valor preditivo negativo (VPN) de 90%. Ou seja, um paciente portador de tumor de reto que apresente uma queda de TLG superior a 92% doze semanas após a QRT pode ser considerado sem neoplasia viável com 90% de chance de certeza. Estamos, portanto, diante de uma ferramenta poderosa para auxiliar na decisão de fazer ou não a excisão total de mesorreto naqueles pacientes cuja avaliação clínica não indica doença residual.

O “efeito 12 semanas” também se fez presente na análise ROC. Todas as AUC foram maiores nos intervalos de 12 semanas em relação aos de 6 semanas, independentemente do *threshold* adotado.

O valor preditivo negativo obtido pelo $\Delta\text{TLG}(\text{bv})$ entre o PET/CT basal e o de 12 semanas (90%) é superior inclusive aos obtidos pelos estudos com praticamente a mesma população, previamente publicados por Perez e colaboradores (30, 53), que usaram como critérios de resposta a análise visual (VPN=73%) e o $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (VPN=82%). O valor de AUC obtido pelo $\Delta\text{TLG}(\text{bv})$ na análise da curva ROC (0,8068; IC=0,6936 – 0,9200) é semelhante ao obtido por uma metanálise recente, que demonstrou AUC acumulada de 0,83 para o PET/CT.(51)

Curiosamente, a comparação entre as curvas ROC pelo método não paramétrico não mostrou diferenças estatisticamente significativas quando foram aplicados diferentes *thresholds*, inclusive o *best visual fit*. Assim sendo, podemos inferir que o *threshold* pouco influenciou os resultados. Entretanto, a interferência do observador foi positiva pois determinou o melhor parâmetro para prever resposta completa.

O parâmetros volumétricos de PET/CT têm sido estudados na avaliação de resposta à QRT desde 2000(57), mas poucos estudos avaliaram as variações de TLG e MTV entre dois estudos de PET/CT sequenciais, tendo como desfecho primário a resposta patológica. Os estudos que utilizaram os critérios volumétricos de PET/CT para prever a resposta patológica pecaram por agrupar pacientes com resposta patológica completa com os portadores de doença residual microscópica, o que constitui uma grande fonte de viés. Além disso, observamos grande heterogeneidade metodológica entre esses estudos, com muita diversidade na casuística, nos critérios de inclusão e exclusão, no intervalo entre o término da QRT e o PET/CT, e na escolha dos *thresholds* para delineamento dos VOIs.

Guillem e colaboradores estudaram 121 pacientes com câncer de reto que realizaram PET com FDG-¹⁸F 30 dias após a QRT. Eles mostraram que o Δ MTV e o Δ TLG calculados por PET tinham AUC de apenas 0,64 e 0,57, respectivamente. Entretanto, os VOIs foram desenhados a partir de imagens somente de PET (não PET/CT), usando um *threshold* fixo de 42%.⁽³⁵⁾ Os sistemas de PET/CT, que se tornaram disponíveis a partir de 2003, possuem ferramentas mais precisas para o delineamento do tumor e determinação do MTV. Além disso, o intervalo entre o término da QRT e o PET/CT foi muito curto.

Sun e colaboradores demonstraram resultados melhores para o Δ MTV e o Δ TLG. Cinquenta e três pacientes realizaram o PET/CT em intervalos de 1 a 5 semanas após a QRT, para prever a resposta patológica completa. A análise ROC mostrou AUC de 0,85 para o Δ MTV e de 0,833 para o Δ TLG, utilizando um *threshold* que considerava todos os *voxels* com $SUV_{max} > 2,5$ ⁽³⁸⁾ Contudo, neste estudo a resposta patológica completa foi definida agrupando todos os pacientes com TRG 3 ou 4. Ou seja, pacientes com “quase resposta completa” foram agrupados com aqueles sem tumor viável. Da mesma maneira, outros estudos também usaram esse artifício de agrupar doença residual microscópica e ausência de doença viável, classificando esses pacientes como “*Major Response*”.^(34, 37, 58) Todavia, sabe-se que os desfechos clínicos e as estratégias terapêuticas desses pacientes são diferentes, sendo muito imprudente agrupá-los como respondedores.⁽²⁴⁾

Melton e colaboradores estudaram 21 pacientes que realizaram PET/CT 4 a 6 semanas após a QRT para determinar a resposta patológica, que também utilizou o critério de “*Major Response*”. Esses autores mostraram uma correlação mais significativa da variação do volume tumoral medido pela TC (AUC=0,82; p=0,004), do que pelo Δ SUV (AUC=0,79; p=0,01), Δ MTV (AUC=0,66; p=0,22) ou Δ TLG (AUC=0,65; p=0,27).

Chennupati e colaboradores submeteram 35 pacientes com CRLA a estudos de PET/CT pré-QRT e entre 3 e 5 semanas após a QRT. Os VOIs foram desenhados utilizando *thresholds* variáveis, com limite definido pelo SUV máximo (>2,0, >2,5 ou >3,0). A resposta patológica completa foi definida pelo critério de “*Major Response*”. Os autores não encontraram qualquer correlação do SUV_{max} , Δ SUV $_{max}$ ou Δ MTV(>2,0; >2,5; ou >3,0) com a resposta patológica completa.

Maffione e colaboradores incluíram 69 pacientes com CRLA num estudo retrospectivo que correlacionou os parâmetros do PET/CT antes e 6,7 semanas

(média) após a QRT com a resposta patológica completa (“*Major Response*”). O *threshold* utilizado para delineamento dos VOIs foi fixo, de 40% do SUVmax. Os autores atribuíram o valor zero para o MTV e a TLG dos tumores não identificáveis nos estudos pós-QRT e agruparam os respondedores patológicos completos e quase completos em “*Major Response*”. A análise ROC mostrou Δ MTV(40%) e Δ TLG(40%) com AUC de 0,695 e 0,726, respectivamente.(37) Apesar das diferenças metodológicas, esses resultados são bem semelhantes aos que encontramos para o MTV(40%) e o Δ TLG(40%) entre o estudo basal e de 12 semanas (AUC de 0,6767 e 0,7496, respectivamente).

Nosso estudo teve a coleta de dados realizada por um grupo que utiliza a estratégia de *Watch and Wait* há muitos anos e, portanto, tem muita experiência em selecionar os pacientes com resposta clínica completa para seguimento sem cirurgia radical imediata.(59) Por esse motivo, agrupamos pacientes com resposta clínica completa e com resposta patológica completa no grupo de resposta final completa. Isso constitui uma limitação, uma vez que pacientes com RCC podem abrigar células neoplásicas microscópicas e desenvolver recidivas tardias. Entretanto, apenas 2 dos 15 pacientes com RCC desenvolveram recidiva num período de seguimento médio de 42,6 meses. Isso significa que é muito improvável que qualquer um dos pacientes com RCC considerados como RFC pudessem ainda abrigar doença residual microscópica.

Outra fonte potencial de limitação do nosso estudo é o pequeno grupo de pacientes que obtiveram a resposta patológica completa (apenas 9 dos 67 operados). Essa desigualdade entre número de indivíduos com RPC e RPI pode explicar porque apenas alguns poucos parâmetros apresentaram correlação com a resposta patológica.

No nosso estudo, as bordas do tumor foram delineadas a partir de imagens PET/CT usando *thresholds* de 20% a 50% do *voxel* máximo (SUVmax) dentro do tumor, o que permitiu maior flexibilidade do delineamento do VOI às bordas do tumor. A acurácia dos métodos de delineamento semiautomático baseados no *voxel* máximo depende de vários fatores, tais como o tamanho tumoral, a relação entre a captação tumoral e a radiação de fundo, a resolução e o nível de ruído de imagens. Pontos de corte (*thresholds*) fixos tendem a subestimar o volume tumoral, particularmente em lesões pequenas, menores que 15 mm de diâmetro (ou 1,7 cm³). (60)

Os métodos de delineamento semiautomático de VOIs disponíveis hoje são todos baseados no SUVmax. Os *thresholds* são sempre definidos em função de um ponto de corte absoluto ou percentual, derivado do SUVmax. Eles não levam em conta a relação entre a captação do tumor e a radiação fundo. Quando essa relação é baixa, ou seja, quando a captação de FDG-¹⁸F pelo tumor é tão baixa que se aproxima da captação fisiológica dos tecidos peritumorais, o delineamento é bastante irregular e pouco se aproxima das bordas tumorais. A heterogeneidade da captação de FDG-¹⁸F intratumoral e efeitos de volume parcial também podem interferir na precisão da determinação das bordas tumorais por métodos semiautomáticos.(36)

Portanto, há a necessidade de se desenvolver novos métodos de detecção de bordas do tumor, não centrados no SUVmax, independentes de heterogeneidades intratumorais, para que a definição do volume tumoral metabólico antes e após a QRT possa ser aprimorada.

Dos 90 pacientes que completaram a QRT, 12 tinham adenocarcinoma mucinoso. Esse tipo histológico comumente forma grandes massa heterogêneas entremeadas por depósitos de mucina.(61) Esses depósitos de mucina não exibem hipercaptação de FDG-¹⁸F. Muitos autores consideram o PET/CT com FDG-¹⁸F inadequado para pacientes com tumores mucinosos porque acreditam que a captação de FDG-¹⁸F por esses tumores é muito baixa, limitando a sensibilidade do PET/CT.(15, 62, 63) Contudo, numa análise secundária, não observamos diferenças significativas de SUVmax, MTV ou TLG entre os tumores mucinosos e não mucinosos. APÊNDICE A

Outra limitação do nosso estudo é o intervalo entre o diagnóstico inicial e o primeiro estudo de PET/CT, que variou de 4 a 362 dias, com média de 81 dias (Tabela 1). Esses longos intervalos podem ter promovido o crescimento tumoral e o aumento do estágio clínico. Essa dado por explicar porque, na população estudada, o percentual de resposta patológica completa foi de apenas 9%, quando o esperado e relatado pela literatura é da ordem de 20%.(7)

Também há que se destacar o intervalo entre o último PET/CT, de 12 semanas, e a cirurgia, que variou entre 4 e 353 dias, com média de 121 dias (Tabela 1). Essa longa diferença temporal seguramente contribuiu para que os resultados de PET/CT não mostrassem relação significativa com a resposta patológica.

Como demonstramos com a introdução do *best visual fit*, a interação do observador contribuiu positivamente na melhor definição da borda tumorais. A interatividade com o observador é desejável no desenvolvimento de novos métodos de segmentação tumoral. Contudo, a intervenção do observador pode gerar viés de observação, constituindo outra limitação do nosso estudo. Os critérios volumétricos de PET/CT para prever a resposta à QRT precisam ser validados por estudos com múltiplos observadores, para que a concordância interobservadores possa ser então medida.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos por este estudo, podemos concluir que os parâmetros quantitativos volumétricos do PET/CT com FDG-¹⁸F podem prever a resposta completa à quimiorradioterapia neoadjuvante. Os diferentes pontos de corte utilizados na definição do volume tumoral não influenciam significativamente a capacidade dos parâmetros quantitativos volumétricos na predição de resposta completa. Os parâmetros volumétricos são mais dependentes do intervalo entre a QRT e o PET/CT do que o SUVmax, exibindo melhor desempenho 12 semanas após a QRT.

A queda do TLG(bvf) 12 semanas após a QRT é o melhor preditor de resposta completa. O valor preditivo negativo obtido pelo Δ TLG(bvf) entre o PET/CT basal e o de 12 semanas é superior ao obtido pela análise visual e pelo Δ SUVmax, o que suporta a aplicabilidade dos métodos volumétricos como preditores de resposta.

Bibliografia

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Sistema de Informações de Mortalidade [Internet]. DATASUS - Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10>.
3. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Negri E, et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980-2010. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1843-53.
4. Estimativa 2012 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. 2011. Disponível em: http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incendencia_cancer_2012.pdf.
5. Estimativa 2016/2017 [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. 2016. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>.
6. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the colon and rectum.* 2013;56(5):535-50.
7. Benson AB, 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Rectal Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(6):719-28; quiz 28.
8. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16964-75.

9. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*. 2004;232(3):773-83.
10. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmockler S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2212-23.
11. Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, McNamara DA, Madoff RD, Winter DC, et al. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) Therapy. *Ann Surg*. 2014;259(4):723-7.
12. Edge S, Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trotti, A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 ed. Edge S, Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trotti, A., editor. New York: Springer-Verlag; 2010.
13. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):979-94.
14. Jones WE, 3rd, Thomas CR, Jr., Herman JM, Abdel-Wahab M, Azad N, Blackstock W, et al. ACR appropriateness criteria(R) resectable rectal cancer. *Radiat Oncol*. 2012;7:161.
15. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2004;34(3):209-23.
16. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, et al. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol*. 2012;9(11):775-81.
17. Bruening W SN, Carter Paulson E, Zafar H, Mitchell M,, Treadwell J SK. *Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer*. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2014.

18. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15(35):1-192, iii-iv.
19. Laurens ST, Oyen WJ. Impact of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography on the Management of Patients with Colorectal Cancer. *PET Clin.* 2015;10(3):345-60.
20. Lonneux M. FDG-PET and PET/CT in Colorectal Cancer. *PET Clinics.* 2008;3(2):147-53.
21. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(5):347-53.
22. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(6):859-67.
23. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med.* 2003;44(11):1784-8.
24. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8688-96.
25. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)).* 2008;20(2):176-83.
26. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy

for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(2):131-5; discussion 5-6.

27. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.

28. Dickman R, Kundel Y, Levy-Drummer R, Purim O, Wasserberg N, Fenig E, et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: a comparative study. *Radiat Oncol*. 2013;8:278.

29. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;269(1):101-12.

30. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Proscurshim I, Juliao GP, Lynn P, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer*. 2012;118(14):3501-11.

31. Liao CY, Chen SW, Wu YC, Chen WT, Yen KY, Hsieh TC, et al. Correlations between 18F-FDG PET/CT parameters and pathological findings in patients with rectal cancer. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):e40-5.

32. Goldberg N, Kundel Y, Purim O, Bernstine H, Gordon N, Morgenstern S, et al. Early prediction of histopathological response of rectal tumors after one week of preoperative radiochemotherapy using 18 F-FDG PET-CT imaging. A prospective clinical study. *Radiat Oncol*. 2012;7:124.

33. Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C, et al. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(3):650-6.

34. Melton GB, Lavery WC, Jacene HA, Schulick RD, Choti MA, Wahl RL, et al. Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2007;11(8):961-9; discussion 9.
35. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, Akhurst TJ, Yeung HW, Gollub MJ, 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: a prospective study. *Ann Surg*. 2013;258(2):289-95.
36. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics*. 2013;3(10):787-801.
37. Maffione AM, Ferretti A, Grassetto G, Bellan E, Capirci C, Chondrogiannis S, et al. Fifteen different 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative parameters investigated as pathological response predictors of locally advanced rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):853-64.
38. Sun W, Xu J, Hu W, Zhang Z, Shen W. The role of sequential 18(F) -FDG PET/CT in predicting tumour response after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(5):e231-8.
39. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *International journal of colorectal disease*. 1997;12(1):19-23.
40. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, Quon A, Hara W, Maxim PG, et al. Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(2):328-33.
41. Akhurst T. Tumor Burden Assessment with Positron Emission Tomography with [18-F] 2-fluoro 2-deoxyglucose (FDG PET) Modeled in Metastatic Renal Cell Cancer. *Clinical Positron Imaging*. 2000;3(2):57-65.

42. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3(1471-2288 (Electronic)):21.
43. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
44. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2010;19(4):829-45.
45. de Wilt JH, Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C. Management of locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(3):255-63.
46. Campos FG, Calijuri-Hamra MC, Imperiale AR, Kiss DR, Nahas SC, Cecconello I. Locally advanced colorectal cancer: results of surgical treatment and prognostic factors. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2011;48(4):270-5.
47. Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez S, Vega J, Sandoval E, Labastida S. Morbidity and mortality following abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2001;53(5):388-95.
48. Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, Zhou Q, Mulholland MW. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2014;57(3):388-95.
49. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2224-31.
50. Li YL, Wu LM, Chen XX, Delproposto Z, Hu JN, Xu JR. Is diffusion-weighted MRI superior to FDG-PET or FDG-PET/CT in evaluating and predicting pathological

response to preoperative neoadjuvant therapy in patients with rectal cancer? *J Dig Dis.* 2014;15(10):525-37.

51. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, Colletti PM, Rubello D. Value of (18)F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(6):1261-8.

52. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Gama-Rodrigues J, Sousa AH, Jr., Campos FG, et al. Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1159-65.

53. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Lynn PB, Sabbagh C, Proscurshim I, et al. Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging. *Tech Coloproctol.* 2014;18(8):699-708.

54. Foster JD, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK. Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Diseases of the colon and rectum.* 2013;56(7):921-30.

55. Evans J, Tait D, Swift I, Pennert K, Tekkis P, Wotherspoon A, et al. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Diseases of the colon and rectum.* 2011;54(10):1251-9.

56. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh G, Fieuws S, Van Cutsem E, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2833-41.

57. Guillem JG, Puig-La Calle J, Jr., Akhurst T, Tickoo S, Ruo L, Minsky BD, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Diseases of the colon and rectum.* 2000;43(1):18-24.

58. Chennupati SK, Quon A, Kamaya A, Pai RK, La T, Krakow TE, et al. Positron emission tomography for predicting pathologic response after neoadjuvant

chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(4):334-9.

59. Perez RO. Complete clinical response in rectal cancer: a turning tide. *Lancet Oncol*. 2015.

60. Cheebsumon P, Yaqub M, van Velden FH, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Boellaard R. Impact of [(1)(8)F]FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: need for improved tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(12):2136-44.

61. Hugen N, Brown G, Glynne-Jones R, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015.

62. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon and rectum*. 2000;43(6):759-67; discussion 67-70.

63. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(4):1005-8.

ANEXO A – ESTADIAMENTO TNM

Estadiamento TNM segundo a 7ª Edição do Manual de Estadiamento da UICC- *Union for International Cancer Control* - e da 6ª do Manual de Estadiamento da AJCC - *American Joint Committee on Cancer*.

CLASSIFICAÇÃO TNM

T: refere-se ao grau de penetração tumoral na parede do órgão;

N: refere-se à presença de metástases linfonodais;

M: refere-se à presença ou não de metástase a distância.

TUMOR PRIMÁRIO

No que diz respeito ao câncer de reto, o componente T é subdividido da seguinte maneira:

Tx: Não é possível definir o grau de penetração tumoral na parede retal;

T0: Sem evidência de adenocarcinoma na peça estudada;

Tis: Células de adenocarcinoma confinadas à membrana basal ou lâmina própria, contudo, sem ultrapassar a muscular da mucosa e atingir a submucosa;

T1: Tumor invade a submucosa;

T2: Tumor invade a muscular própria;

T3: Tumor atravessa a muscular própria e chega a tecidos não peritonizados perirretais;

T4: Tumor invade diretamente ou é aderente a outros órgãos ou estruturas.

LINFONODOS REGIONAIS

O componente N apresenta as seguintes subdivisões:

Na: Não é possível avaliar o tecido linfonodal;

N0: Ausência de metástases linfonodais;

N1: Acometimento metastático de um a três linfonodos regionais;

N2: Acometimento metastático de quatro ou mais linfonodos regionais.

METÁSTASES A DISTÂNCIA

O componente M é subdividido em:

Mx: Não é possível determinar a presença ou ausência de metástases à distância;

M0: Ausência de metástases à distância;

M1: Presença de metástases a distância.

GRUPOS PROGNÓSTICOS / ESTÁGIOS CLÍNICOS

O estadiamento final TNM é formado através da combinação dos componentes TNM da seguinte maneira:

Estágio 0: TisN0M0

Estágio I: T1N0M0 e T2N0M0

Estágio IIA: T3N0M0

Estágio IIB: T4N0M0

Estágio IIIA: T1N1M0 e T2N1M0

Estágio IIIB: T3N1M0 e T4N1M0

Estágio IIIC: T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0 e T4N2M0

Estágio IV: T1N0M1, T2N0M1, T3N0M1, T4N0M1, T1N1M1, T2N1M1, T3N1M1, T4N1M1, T1N2M1, T2N2M1, T3N2M1 e T4N2M1

ANEXO B - Classificação do Grau de Regressão Tumoral

Classificação do Grau de Regressão Tumoral (*tumor regression grading - TRG*)

A peças cirúrgicas foram submetidas ao estudo anatomopatológico após a QRT. Os graus de resposta descritos por Dworak começam com zero indicando ausência de regressão tumoral e vão até 4, que significa regressão tumoral completa.

Grau 0: Ausência de regressão tumoral;

Grau 1: Massa tumoral dominante com fibrose ou vasculopatia óbvia;

Grau 2: Mudanças fibróticas dominantes com poucas células tumorais ou grupos de células tumorais;

Grau 3: Pouquíssimas células tumorais entremeadas pelo tecido fibrótico;

Grau 4: Nenhuma célula tumoral, apenas fibrose (regressão total do tumor).

APÊNDICE A

Análise do subgrupo de pacientes com adenocarcinoma mucinoso.

Diante da heterogeneidade de tipos histológicos na amostra, decidimos testar os subgrupos mucinoso (n=12) e não mucinoso (n=55) quanto aos parâmetros metabólicos e volumétricos do estudo basal de PET/CT com FDG-¹⁸F.

A análise univariada utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os subgrupos mucinoso e não mucinoso. (Tabela 20)

Tabela 20: Análise Univariada dos fatores preditivos de PET/CT para a resposta patológica.

Variáveis	Não Mucinoso	Mucinoso	p
SUVmax	18,76±7,76	21,36±15,11	0,9867
SUVmed(20%)	7,69±3,51	8,54±6,39	0,8095
MTV(20%)	57,18±36,88	108,90±90,17	0,1068
TLG(20%)	401695,44±250597,30	1033957,36±1196795,96	0,1919
SUVmed(30%)	9,36±4,00	10,20±7,17	0,6898
MTV(30%)	36,28±23,84	71,02±58,72	0,1050
TLG(30%)	318989,70±205860,50	828627,60±1008725,24	0,2155
SUVmed(40%)	10,74±4,53	11,83±8,16	0,7083
MTV(40%)	24,58±16,25	40,88±31,83	0,1754
TLG(40%)	252573,67±155782,96	585549,40±747975,87	0,3828
SUVmed(50%)	12,01±5,09	13,53±9,28	0,8679
MTV(50%)	16,34±10,46	21,86±17,99	0,5606
TLG(50%)	179440,65±115836,32	372653,43±495254,96	0,7332
SUVmed(bvf)	8,80±3,13	9,18±6,09	0,5439
MTV(bvf)	38,02±22,14	91,71±87,11	0,1086
TLG(bvf)	333742,85±219577,37	971375,72±1209405,25	0,2548

* Valores expressos em média ± desvio padrão