

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM DIFUSÃO PARA A
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE
METÁSTASES HEPÁTICAS DE CÂNCER
COLORRETAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À
QUIMIOTERAPIA DE 1ª E 2ª LINHAS ASSOCIADA À
CETUXIMABE OU BEVACIZUMABE**

MARIA LUIZA TESTA

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para a
obtenção do título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

Co-Orientador: Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Testa, Maria Luiza

Ressonância magnética com difusão para a avaliação da resposta terapêutica de metástases hepáticas de câncer colorretal em pacientes submetidos à quimioterapia de 1ª e 2ª linhas associada à Cetuximabe ou Bevacizumabe / Maria Luiza Testa - São Paulo, 2018.

54p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. Neoplasias Colorretais/Colorectal Neoplasms. 2. Metástase Neoplásica/ Neoplasm Metastasis. 3. Tratamento Farmacológico/Drug Therapy. 4. Avaliação de Resultado de Intervenções Terapêuticas/Evaluation of Results of Therapeutic Interventions.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Waldyr Testa e Britznéa Cardoso Testa (in memoriam),
exemplos de coragem e determinação, ante as adversidades.

Serão sempre minhas fontes de inspiração.

Agradeço o carinho de toda uma vida.

AGRADECIMENTOS

Aos orientadores da Tese de Doutorado, Dr. Rubens Chojniak e Dr. Celso Abdon Lopes de Melo, pelas orientações, confiança, como também pela parceria no recrutamento dos pacientes do estudo e coleta dos dados, além da oportunidade de realização deste projeto

À minha querida família, pela compreensão nos momentos de ausência física, devido à distância inevitável, e, principalmente, pela valorização pessoal e profissional, lembrando-me sempre de seguir em frente aceitando os desafios.

Ao amigo Dr. Sidney Cruz, por sua dedicação e ensinamentos, como também, pelo convite para trabalhar na sua equipe quando vim para SP. Agradeço a amizade, apoio e confiança constantes.

Ao Vinícius Calsavara, estatístico do A.C. Camargo, pela ajuda na realização das análises estatísticas e importantes orientações, com paciência e incentivo.

À Suely Francisco, coordenadora da biblioteca do A.C. Camargo, na orientação da formatação da tese.

A todos os profissionais dos Departamentos de Imagem e Oncologia Clínica desta Instituição, pelo convívio diário. Tive a oportunidade de ver de perto o importante trabalho desenvolvido pelos profissionais dedicados destes Departamentos. Compartilhamos informações profissionais valiosas, principalmente na Oncologia Clínica, onde temos que lidar de modo diferenciado com os pacientes oncológicos. Foi muito gratificante ser inserida neste contexto, sendo respeitada tanto pessoal como profissionalmente.

Aos nossos pacientes e seus familiares, pelo exemplo de luta diante das dificuldades de lidar com a doença, trazendo, contudo, um incentivo para que nós possamos continuar pesquisando no intuito de amenizar seus sofrimentos. Foi muito bom

participar das suas vidas e estar lado a lado para ajudá-los.

Aos meus amigos, de longe e de perto, e colegas de trabalho diário, os quais valorizaram a minha dedicação profissional com admiração e respeito. Agradeço a amizade sincera, confiança, carinho e grande apoio em várias fases da realização deste trabalho.

O meu principal objetivo neste hospital sempre foi o de realizar uma pesquisa na qual eu pudesse cooperar de alguma forma para a melhoria dos diagnósticos e tratamentos dos pacientes, além de compartilhar os conhecimentos adquiridos.

Houveram dificuldades, entremeadas pela saudade de pessoas queridas. Foi necessário muita disciplina, determinação, equilíbrio e coragem para a conclusão desta etapa. “Saber lidar com as adversidades denota sabedoria”.

Felizmente, consegui concluir todas as etapas. Espero, sinceramente, ter realmente contribuído de alguma forma ao que me propus, apesar das limitações inerentes a todo o processo.

Agradeço a cada um pela oportunidade na conclusão desta última etapa, após 15 anos de dedicação no A.C.Camargo, onde participei de reuniões clínicas, realizei vários cursos e estágios na Mamografia e Ultrassonografia, além da Pós Graduação, com a conclusão do Mestrado e do Doutorado, o qual está sendo finalizado com este atual estudo. Vou sentir muita falta do convívio e aprendizado diários que adquiri nesta Instituição, mas vou guardar com muito carinho cada momento compartilhado com todos os que me deram o prazer de conhecer melhor. Foi gratificante.

Desse modo, com perseverança, entusiasmo, caráter e equilíbrio, pretendo continuar lutando sempre pela dignidade de suas vidas.

RESUMO

Testa ML. **Ressonância magnética com difusão para a avaliação da resposta terapêutica de metástases hepáticas de câncer colorretal em pacientes submetidos à quimioterapia de 1ª e 2ª linhas associada à Cetuximabe ou Bevacizumabe.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

O câncer colorretal é a terceira neoplasia maligna mais comum, sendo o fígado um órgão comumente acometido por metástases. Portanto, uma avaliação acurada do envolvimento hepático é vital para o planejamento do tratamento. O prognóstico dos pacientes com câncer colorretal metastático mudou drasticamente nos últimos anos, principalmente devido aos novos agentes citotóxicos e biológicos. À medida que se caminha para melhor compreensão do uso destes medicamentos na prática clínica, observa-se a necessidade de identificar biomarcadores relacionados ao prognóstico. A ressonância magnética (RM) com difusão é uma ferramenta promissora para o diagnóstico e avaliação da resposta. **Objetivos:** Avaliar a efetividade do monitoramento da resposta terapêutica ao tratamento quimioterápico em pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal metastático, em tratamento de 1ª (primeira) linha ou 2ª (segunda) linha com Folfex ou Folfiri e anticorpos monoclonais (Bevacizumabe ou Cetuximabe), utilizando-se a ressonância magnética com a técnica de difusão através da análise quantitativa do coeficiente de difusão aparente (ADC) e verificar a correlação com o método RECIST. **Materiais e Métodos:** Estudo prospectivo, onde foram recrutados pacientes adultos portadores de câncer colorretal metastático ao diagnóstico ou recidivado, atendidos no Departamento de Oncologia Clínica do A.C. Camargo Cancer Center no período de um ano, os quais foram submetidos ao tratamento quimioterápico de 1ª e 2ª linhas para doença metastática com Folfex ou Folfiri associado a anticorpo monoclonal (Cetuximabe ou Bevacizumabe). Foi realizado um exame de ressonância magnética do abdome superior com difusão pré-tratamento e exames adicionais ao final do 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia, para avaliação de resposta das lesões hepáticas metastáticas ao tratamento proposto. Foi realizada conjuntamente a avaliação das metástases hepáticas pelo método RECIST para comparação com a avaliação quantitativa obtida

pela Ressonância Magnética com difusão através do ADC. **Resultados:** Nove pacientes foram avaliados neste estudo. A média de idade dos pacientes foi 57,2 anos (dp=13,8), sendo a idade mínima de 34 e a máxima de 80 anos, com 5 pacientes do sexo feminino e 4 do sexo masculino. O Folfax foi utilizado em 6 pacientes e o Folfiri em 3 pacientes, sendo 6 pacientes de 1ª linha e 3 de 2ª linha de tratamento. Quanto ao Anticorpo monoclonal, 5 pacientes fizeram uso do Cetuximabe e 4 usaram o Bevacizumabe. O número de metástases hepáticas observadas em um mesmo paciente variou de 1 até 8 lesões, com um total de 24 lesões analisadas. O tamanho médio das lesões foi de 36,6 mm (\pm 21,1 mm). Seis (66,7%) dos 9 pacientes tiveram resposta parcial (RP), 2 (22,2%) foram classificados como doença estável (DE) e 1 paciente (11,1%) apresentou progressão de doença (PD). Nenhum caso de resposta completa (RC) foi observado no *follow-up*. **Correlação RECIST e ADC:** Baseado na avaliação das lesões pelo método RECIST, as lesões foram agrupadas como respondedoras quando houve resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) e como não respondedoras quando houve progressão de doença (PD) e doença estável (DE), para comparação com a avaliação pelo ADC. Seis pacientes responderam à quimioterapia e 3 pacientes não responderam. Em relação às lesões, 14 lesões responderam ao tratamento e 10 lesões não responderam. Na análise entre as lesões que responderam e as que não responderam ao tratamento quimioterápico de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST não foi observada significância estatística em relação ao ADC basal ($p=0,940$ (após o 4º ciclo) e $p=0,909$ (após o 8º ciclo)). Não foi observada diferença estatística na análise das variações após o 4º ciclo de quimioterapia ($p=0,245$ e percentual com $p=0,144$), como também não observamos correlação entre a redução final do tamanho tumoral e o valor do ADC basal ($p=0,869$). Identificamos o melhor ponto de corte (*cutoff*) de ADC entre as lesões que responderam à quimioterapia e as que não responderam ao tratamento. O *cutoff* de ADC absoluto foi de $0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (AUC=0,66), e o *cutoff* de ADC percentual foi de 3,8% (AUC=0,70). Considerando-se o *Cutoff* de ADC percentual de 3,8%, não observamos significância estatística entre as lesões que responderam e as que não responderam à quimioterapia ($p=0,057$). **Conclusões:** A RM com difusão, por meio da análise quantitativa do ADC, demonstrou ser um método útil para monitorizar as lesões hepáticas de câncer colorretal metastático em tratamento com quimioterapia.

A variação de ADC correlacionou-se com o RECIST, sendo que o aumento do ADC esteve associado com a redução do tamanho das lesões (resposta parcial/respondedores). No entanto, não houve significância estatística, muito provavelmente devido à amostragem limitada. Conseguimos identificar um ponto de corte através da curva ROC que poderá ser validado em estudos posteriores com uma maior casuística.

SUMMARY

Testa ML. [Magnetic resonance imaging with diffusion for an evaluation of the therapeutic response of hepatic metastases of colorectal cancer in patients submitted to 1st and 2nd line chemotherapy associated with Cetuximab or Bevacizumab]. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Colorectal cancer is the third most common malignancy, and the liver is an organ commonly affected by metastases. Therefore, an accurate assessment of liver involvement is vital for treatment planning. The prognosis of patients with metastatic colorectal cancer has changed dramatically in recent years, mainly due to new cytotoxic and biological agents. In order to better understand the use of these drugs in clinical practice, there is a need to identify biomarkers related to prognosis. Magnetic resonance imaging (MRI) with diffusion is a promising tool for the diagnosis and assessment of response. **Objectives:** To evaluate the effectiveness of the monitoring of the therapeutic response to chemotherapy treatment in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma, in treatment of 1st (first) line or 2nd (second) line with Folfox or Folfiri and monoclonal antibodies (Bevacizumab or Cetuximab) using magnetic resonance imaging using the technique of diffusion through of the quantitative analysis of the apparent diffusion coefficient (ADC) and verify the correlation with the RECIST method. **Materials and Methods:** Prospective study conducted adult patients with metastatic colorectal cancer diagnosis or relapsed, assisted in the Department of Clinical Oncology of AC Camargo Cancer Center during one year, which underwent chemotherapy 1st and 2nd lines for metastatic disease with Folfox or Folfiri associated with monoclonal antibody (Cetuximab or Bevacizumab). We performed a magnetic resonance examination of the upper abdomen pretreatment and additional exams at the end of the 4th, 8th and 12th cycles of chemotherapy, to evaluate the response of metastatic liver lesions to the proposed treatment. It was performed jointly evaluating the liver metastases by RECIST method for quantitative comparison with the evaluation obtained by MRI with diffusion through ADC. **Results:** Nine patients were evaluated in this study. The mean age of the patients was 57.2 years (sd = 13.8), with a minimum age of 34 and a maximum of 80 years, with 5 female patients and 4 male. The Folfox was used in 6 patients and Folfiri in 3 patients, being 6 patients of 1st line

and 3 of 2nd line of treatment. Regarding the use of the monoclonal antibody, 5 patients were using Cetuximab and 4 used Bevacizumab. The number of liver metastases in the same patient observed varied from one (1) to 8 lesions with a total of 24 lesions analyzed. The average size of the lesions was 36.6 mm (\pm 21.1 mm). Six (66.7%) of the 9 patients had partial response (PR), 2 (22.2%) were classified as stable disease (SD) and 1 patient (11.1%) presented disease progression (PD). No case of complete response (CR) was observed at follow-up. **Correlation RECIST and ADC:** Based on the evaluation of the lesions by the RECIST method, the lesions were grouped as responders when there was complete response (CR) and partial response (PR) and as no responders when there was disease progression (PD) and stable disease (SD), for comparison with the evaluation by the ADC. Six patients responded to chemotherapy and 3 patients did not respond. Regarding the lesions, 14 lesions responded to the treatment and 10 lesions did not respond. In the analysis between the lesions that responded and those that did not respond to the chemotherapy treatment according to the response pattern by the RECIST, no statistical significance was observed in relation to baseline ADC ($p = 0.940$ (after the 4th cycle) and $p = 0.909$ (after the 8th cycle)). No statistical difference was observed in the analysis of the variations after the 4th cycle of chemotherapy ($p = 0.245$ and percentage with $p = 0.144$), nor did we observe a correlation between final reduction of tumor size and baseline ADC ($p = 0.869$). We identified the best ADC cut-off between the lesions that responded to chemotherapy and those that did not respond to treatment. The absolute ADC cut-off was $0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (AUC = 0.66), and the percentage ADC cut-off was 3.8% (AUC = 0.70). Considering the Cut-off of ADC percentage of 3.8%, we did not observe statistical significance between the lesions that responded and those that did not respond to chemotherapy ($p = 0.057$). **Conclusions:** MRI, with its quantitative analysis of ADC, has been shown to be a useful method to monitor hepatic changes of the metastatic in treatment with chemotherapy. The variation in ADC correlated with RECIST, and the increase in ADC was associated with the reduction of lesion size (partial response / responders). However, there was no statistical significance, most likely due to limited sampling. We were able to identify a cutoff point through the ROC curve that could be validated in later studies with a larger casuistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec)).....	18
Figura 2	Boxplot demonstrando a variação dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST.....	35
Figura 3	Boxplot demonstrando a variação percentual dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST.....	36
Figura 4	Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre a redução final do tamanho tumoral e o valor do ADC basal.....	37
Figura 5	Curva ROC (<i>Receiver operating characteristic (ROC) curve</i>) - ADC (Coeficiente de Difusão Aparente) – Valor absoluto.....	38
Figura 6	Curva ROC (<i>Receiver operating characteristic (ROC) curve</i>) – ADC (Coeficiente de Difusão Aparente) – Valor percentual.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes de acordo com as variáveis do estudo (n=9).....	22
Tabela 2	Número de lesões no momento inicial do exame (basal) por paciente (n=9).....	24
Tabela 3	Distribuição das lesões avaliadas de acordo com os ciclos de quimioterapia analisados (n=24).....	24
Tabela 4	Distribuição do número e tamanho (<i>mm</i>) das lesões por paciente e Anticorpo Monoclonal utilizado (n=9 pacientes/24 lesões). Avaliação basal.....	26
Tabela 5	Valores médios das lesões (<i>mm</i>) em relação ao Anticorpo Monoclonal utilizado a cada ciclo de quimioterapia analisado (n=24).....	27
Tabela 6	Resumo do tratamento, resposta radiológica baseada no critério RECIST e classificação quanto ao padrão de resposta por paciente (n=9).....	27
Tabela 7	Resposta radiológica baseada no RECIST por paciente (n=9).....	27
Tabela 8	Resposta radiológica baseada no RECIST de acordo com o Anticorpo Monoclonal utilizado por paciente (n=9).....	28
Tabela 9	Valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) das lesões em relação ao Anticorpo Monoclonal utilizado a cada ciclo de quimioterapia analisado (n=24).....	28

Tabela 10	Valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) de cada lesão a cada avaliação por paciente (n=9 pacientes/24 lesões).....	29
Tabela 11	Média dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) das lesões de cada paciente a cada ciclo de quimioterapia avaliado (n=9 pacientes/24 lesões).....	30
Tabela 12	Variação dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) das lesões de cada paciente a cada ciclo de quimioterapia baseado no ADC basal (n=9 pacientes/24 lesões).....	31
Tabela 13	Variação percentual dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) das lesões de cada paciente a cada ciclo de quimioterapia baseado no ADC basal (n=9 pacientes/24 lesões).....	31
Tabela 14	Relação do ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) entre as lesões que responderam e as que não responderam de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST em cada ciclo de quimioterapia (QT) analisado em relação ao ADC basal (n=24).....	33
Tabela 15	Comparação entre o padrão de resposta pelo RECIST e a correlação com o ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) entre os pacientes em cada ciclo de quimioterapia analisado em relação ao ADC basal (n=9).....	33
Tabela 16	Variação dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST em relação ao ADC basal (n=24).....	34
Tabela 17	Variação percentual dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sec) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST em relação ao ADC basal (n=24).....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i> – Coeficiente de Difusão Aparente (x 10 ⁻³ mm ² /sec)
DWI-MRI	<i>Diffusion-weighted imaging – Magnetic Resonance Imaging</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
FOLFIRI	5-FU (Fluorouracil), Leucovorin, Irinotecano
FOLFOX	5-FU (Fluorouracil), Leucovorin, Oxaliplatina
K-RAS	<i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncology Homolog</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
QT	Quimioterapia
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> – Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (versão 1.1)
RM	Ressonância Magnética
ROC	<i>Receiver operating characteristic curve</i>
ROI	<i>Region of interest</i> - Região de interesse
TC	Tomografia Computadorizada
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Tratamento quimioterápico – Câncer colorretal metastático	4
1.2	Difusão	7
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	Objetivo principal	12
2.2	Objetivo secundário	12
3	MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1	Tipo de estudo	13
3.2	Casuística	13
3.3	Crítérios de inclusão/exclusão	13
3.3.1	Crítérios de inclusão.....	13
3.3.2	Crítérios de exclusão.....	14
3.4	Caracterização das lesões metastáticas	14
3.5	Recrutamento	15
3.6	Aspectos técnicos.....	16
3.6.1	Protocolo de imagem	16
3.6.2	Análise das lesões metastáticas.....	17
3.7	Análise Estatística	19
4	RESULTADOS	20
4.1	Análise Descritiva	20
4.1.1	Características dos pacientes.....	20
4.1.2	Análise das lesões hepáticas metastáticas.....	23
4.1.2.1	Avaliação das dimensões das lesões e Critério RECIST	24
4.1.2.2	Avaliação do ADC	28
4.2	Correlação RECIST e ADC	32

5	DISCUSSÃO.....	40
6	CONCLUSÕES	48
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

ANEXO

Anexo 1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apêndice 2 Ficha de Protocolo

1 INTRODUÇÃO

O câncer é hoje reconhecido como uma doença genética originada a partir de erros na replicação celular devido a diversos fatores, tais como danos ambientais pela ação de agentes químicos e radiação, ou mesmo estilo de vida, além de hábitos não saudáveis. Os tumores não diagnosticados nas fases iniciais (pré-invasivas) ou aqueles mais agressivos ou recidivantes, evoluem comprometendo estruturas adjacentes e podem metastatizar para linfonodos regionais ou órgãos à distância (SONG et al. 2008). As metástases são eventos importantes na progressão da doença e levam a elevadas taxas de mortalidade. O fígado é um órgão comumente acometido por metástases provenientes de tumores primários em outros órgãos (FERRETI e AGUIAR 2006).

O câncer colorretal é a terceira neoplasia maligna mais comum em ambos os sexos, com uma incidência anual de mais de um milhão de casos em todo o mundo. Apesar da maioria dos pacientes detectar precocemente a neoplasia, com possibilidade de tratamento cirúrgico curativo (VIEIRA e DI SENA 2009), 15-25% dos pacientes têm metástases hepáticas no momento do diagnóstico, e, pelo menos, a outra metade vai desenvolver metástases no fígado em algum momento durante a sua doença. A drenagem venosa a partir do cólon e do reto alto, através da veia porta para o fígado, explica porque este órgão é o local predominante de metástases de câncer colorretal (MARRA et al. 2009). Dentre aqueles submetidos ao tratamento local e adjuvante, 20% a 40% apresentarão recidivas sistêmicas durante o acompanhamento clínico (VIEIRA e DI SENA 2009).

Uma avaliação acurada do envolvimento hepático é vital para o planejamento do tratamento, considerando que lesão hepática limitada pode ser tratada com sucesso com ressecção cirúrgica ou ablação por radiofrequência percutânea, propiciando um índice

de sobrevivência de 5 (cinco) anos consideráveis. Porém, nos casos de doença multifocal, a quimioterapia é o tratamento de escolha (ANZIDEI et al. 2011).

Após a quimioterapia (QT), os oncologistas avaliam a resposta tumoral pela observação do comportamento do tumor, isto é, crescimento, redução ou estabilidade em suas dimensões (CHOJNIAK et al. 2006).

A avaliação de resposta é importante para verificar o tratamento efetivo das drogas anticancer. Em contraste com os resultados clínicos, os quais podem ser subjetivos, podendo haver divergências entre a melhora clínica e a redução no volume tumoral, o diagnóstico por imagem produz uma grande oportunidade de padronização (SUZUKI et al. 2008).

Com a introdução de métodos seccionais de imagem, o número de lesões metastáticas mensuráveis detectadas em um único paciente tem aumentado, e a maioria dos oncologistas recomenda o uso de uma lesão ou algumas lesões características para avaliar a resposta em pacientes individualmente com múltiplos nódulos. Nódulos metastáticos não são uniformes e consistem de uma população heterogênea de células com comportamento biológico diverso (CHOJNIAK et al. 2006).

Por exemplo, apesar da tomografia computadorizada (TC) demonstrar regressão do volume tumoral, com certa frequência permanece uma massa residual, a qual pode conter áreas de tumor ativo, assim como áreas de necrose, hemorragia e fibrose. Uma das maiores limitações da TC consiste na impossibilidade de caracterizar confiavelmente esta massa residual (LEOPOLDINO et al. 2006).

Adicionalmente, novos agentes moleculares podem causar um importante impacto clínico sem alteração significativa das dimensões do tumor (LEOPOLDINO et al. 2006).

Atualmente tem-se preconizado o uso de terapias-alvo com anticorpos monoclonais, objetivando melhorar a ação dos quimioterápicos nas lesões tumorais,

bloqueando mecanismos angiogênicos ou atuando em receptores de crescimento das células neoplásicas, bem como superando a resistência que certos clones tumorais desenvolvem às drogas citotóxicas. São agentes que proporcionaram um avanço na terapia, pois permitiram ações altamente seletivas em células alvo-específicas, impedindo a proliferação de células do câncer e poupando as células saudáveis (PERINA et al. 2006).

Drogas antiangiogênicas têm sido recentemente introduzidas como uma ferramenta terapêutica promissora para tumores sólidos, em combinação com a primeira linha de quimioterapia ou unicamente em um tratamento de segunda ou terceira linhas. Este novo grupo de drogas age interrompendo a rede vascular dos tecidos patológicos, como também atua “normalizando a rede vascular tumoral”, melhorando a oxigenação tecidual e, conseqüentemente, permitindo a melhor ação dos agentes quimioterápicos. Este tipo de agente antiangiogênico tem sua ação principal no microambiente tumoral, e não diretamente sobre a célula tumoral. Em conseqüência, pode não mudar as dimensões do tumor como resultado de sua ação, e, portanto, seu efeito pode não ser demonstrável por exames de imagem convencionais, sobretudo nas fases precoces do tratamento.

Por estas razões, o Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST*), baseado na variação do tamanho da lesão tumoral, mostra resultados quantitativos, sem levar em conta alterações qualitativas e funcionais que podem ocorrer após determinada terapia e que possam também se correlacionar com bons resultados clínicos. Ou seja, o incremento do RECIST com parâmetros funcionais de avaliação de resposta pode ser útil para acompanhar adequadamente a progressão da doença (ANZIDEI et al. 2011). Enquanto que a ressonância magnética (RM) convencional é um método qualitativo, fornecendo informação anatômica e morfológica, as novas técnicas de RM, como a difusão,

constituem também um método quantitativo, proporcionando dados bioquímicos e funcionais acerca da massa tumoral, permitindo obter um diagnóstico mais precoce e determinar de forma mais exata o grau de agressividade e viabilidade tumoral, o que influencia decisivamente o planejamento terapêutico (GRAÇA et al. 2003).

Uma ferramenta mais completa para monitorar precocemente a resposta à terapia é, portanto, desejável, impedindo toxicidade e custos desnecessários. A avaliação do câncer e suas metástases com imagiologia funcional pode levar a um melhor diagnóstico e reconhecimento precoce da eficácia do tratamento. A ressonância magnética com difusão (DWI) é uma ferramenta de imagem funcional promissora para caracterização tecidual, predição e avaliação de resposta em oncologia (HEIJMEN et al. 2013).

1.1 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO – CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO

Por mais de 40 anos, a quimioterapia sistêmica padrão para câncer colorretal metastático baseou-se no emprego das fluoropirimidinas. As taxas de resposta foram cerca de 20%, com tempo de sobrevivência mediana de 12 meses. Novas combinações de quimioterapia de 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorin (LV) com oxaliplatina ou irinotecano elevaram o tempo de sobrevivência mediana para aproximadamente 20 meses, porém, durante anos, este tempo médio não se elevou (MARRA et al. 2009).

A adição de agentes biológicos, tais como Bevacizumabe e Cetuximabe, também melhorou os resultados (MARRA et al. 2009). A introdução do Bevacizumabe representou um marco no tratamento do câncer colorretal (VIEIRA e DI SENA 2009).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um papel importante na proliferação, invasão e metástase de tumores promovendo a angiogênese (MATSUSHIMA et al. 2017).

O Bevacizumabe, anticorpo monoclonal humanizado contra o fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* - VEGF), aumenta significativamente a eficácia da quimioterapia, e seu efeito ainda não foi correlacionado com a presença de biomarcadores preditores de resposta (VIEIRA e DI SENA 2009). Este agente foi aprovado em 2004 em combinação com quimioterapia de primeira e segunda linha para o câncer colorretal metastático. Sua eficácia como monoterapia não foi comprovada e não tem indicação no câncer colorretal.

O anticorpo contra o receptor para o fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* - EGFR) - Cetuximabe, também é um medicamento eficaz no tratamento do câncer colorretal metastático. Seu benefício está restrito aos pacientes cujo tumor não apresenta mutações do gene *RAS* (VIEIRA e DI SENA 2009). Acredita-se que, por ter efeito direto sobre a célula tumoral e não no microambiente tumoral, os agentes anti-EGFR são capazes de induzir maior redução no tamanho das lesões e, conseqüentemente, produzirem maiores taxas de resposta radiológica observadas pelo RECIST. A taxa de resposta com os agentes anti-EGFR tende a ser maior do que a da quimioterapia combinada com agentes antiangiogênicos. A adição de Bevacizumabe em combinação com a quimioterapia pode causar maior necrose, sem alterar de forma significativa o volume tumoral (MATSUSHIMA et al. 2017).

Apesar das novas opções terapêuticas, a taxa de sobrevivência de 2 anos permanece em cerca de 40%. A ressecção cirúrgica das metástases hepáticas é atualmente a única modalidade que proporciona sobrevivência a longo prazo em uma minoria de pacientes. Como a experiência cirúrgica ampliou, a sobrevivência em 5 anos tem melhorado, e novos dados mostram taxas de sobrevivência em 10 anos de 20-22%.

Contudo, as recidivas são ainda elevadas, com a maioria das séries relatando taxas entre 65 e 80%. E mais de 50 % destas recidivas ocorrem no fígado remanescente e, portanto, terapias adjuvantes são necessárias. Maiores taxas de resposta com novos agentes têm permitido um tumor irresssecável tornar-se operável. Em um estudo, Adam e colaboradores analisaram mais de mil pacientes com metástases hepáticas inicialmente irresssecáveis que receberam FOLFOX (oxaliplatina sistêmica e 5-FU/LV) como terapia neoadjuvante. Mais de 12% dos pacientes desenvolveram doença ressecável, e a taxa de sobrevivência de 5 anos para estes pacientes foi de 34%, o que foi semelhante ao que pode ser obtido em pacientes com doença ressecável inicialmente. Quando as terapias alvo são adicionadas, as taxas de ressecção e sobrevida global podem ser aumentadas (MARRA et al. 2009).

A última década foi marcada por avanços na disponibilidade de novos fármacos com mecanismos de ação distintos e com impacto positivo no tratamento seqüencial do câncer colorretal (VIEIRA e DI SENA 2009). O prognóstico dos pacientes com câncer colorretal metastático mudou drasticamente nos últimos anos, principalmente devido aos novos agentes citotóxicos e biológicos ativos que estão sendo recentemente comercializados (MARRA et al. 2009). Com a incorporação dessas novas estratégias, a sobrevida mediana dos pacientes com doença metastática praticamente dobrou ao longo dos últimos anos, e parte dessa mudança se deve à introdução dos anticorpos monoclonais, capazes de inibir diferentes mecanismos de proliferação tumoral. À medida que se caminha para melhor compreensão do uso destes medicamentos na prática clínica, observa-se a necessidade de identificar biomarcadores relacionados ao prognóstico e predição de benefício (VIEIRA e DI SENA 2009).

Os fatores que afetam as decisões do tratamento para pacientes com câncer colorretal metastático estão relacionados ao paciente, ao tumor, e ao próprio tratamento. O fígado é o local mais comum de metástases em pacientes com câncer de origem

colorretal, e a quimioterapia peri-operatória demonstrou benefícios neste cenário (VERA et al. 2015).

A detecção de resposta precoce pode permitir a mudança da quimioterapia, com conseqüente melhora na qualidade de vida dos pacientes. A RM com difusão (DWI) mostra-se como promessa de preditor precoce de resposta em pacientes submetidos à quimioterapia para doença hepática metastática, auxiliando assim a tomada de decisões clínicas (DECKERS et al. 2014).

1.2 DIFUSÃO

Difusão é o movimento randômico (aleatório) de moléculas de água em tecidos biológicos, chamado movimento Browniano (TAOULI et al. 2005).

Diffusion-weighted imaging (DWI – MRI) - Exame de imagem de ressonância magnética com difusão - é uma técnica que mede a mobilidade da água dentro dos tecidos, não sendo necessária a administração de contraste (HAMSTRA et al. 2007).

A avaliação quantitativa da difusão é realizada através do coeficiente de difusão aparente (ADC), o qual traduz a medida da mobilidade da água nos tecidos (HAMSTRA et al. 2007). Os valores de ADC são calculados através de gradientes tri-direcionais (valores de b (sec/mm²)), fornecendo uma variável quantificável refletindo igualmente difusão e perfusão (FOWLER et al. 2011). A análise do ADC é um processo automatizado, disponível como uma aplicação (pós processamento) na maioria dos *scanners* ou *workstations*. O cálculo do ADC é feito para cada amostra de uma imagem e pode ser exibido como um mapa paramétrico (KELE e VAN DER JAGT 2010).

O exame de ressonância magnética com difusão pode ser usado para detectar e quantificar valores de difusão da água nos tecidos, avaliando a proporção entre a água intracelular e extracelular, e, portanto, mudanças no ADC são inversamente

correlacionadas com mudanças na celularidade. Assim, aumentos no ADC refletem um aumento na mobilidade da água, ou através da perda da integridade da membrana ou em um aumento na proporção do fluido extracelular total com uma diminuição correspondente no tamanho ou número celular, como observado com necrose ou apoptose. Em contraste, diminuições no ADC refletem uma diminuição na água extracelular livre, por meio de um aumento no tamanho ou no número celular total, como pode ser notado com progressão tumoral, fibrose, ou edema (HAMSTRA et al. 2007). Baixos valores de ADC significam restrição à difusão, como observado em tecidos altamente celulares. Valores de ADC altos são observados em áreas com difusão livre, ou seja, em tecidos com baixa celularidade (KELE e VAN DER JAGT 2010).

DWI foi mostrado ser um método confiável para detectar metástases hepáticas, com uma sensibilidade e especificidade melhores do que tomografia computadorizada com multidetectores, com 87% e 97% para DWI e 53% e 78% para TC, respectivamente. DWI é uma excelente ferramenta de diagnóstico para a detecção de lesões hepáticas, mesmo de pequenas dimensões (ALBIIN et al. 2012).

CHARLES-EDWARDS e DESOUZA (2006) relatam que estudos clínicos, um aumento nos valores de ADC precocemente, após o início do tratamento, está associado a uma subsequente redução do volume tumoral. Estes resultados sugerem que o ADC pode ser útil para prever a resposta ao tratamento de metástases hepáticas à quimioterapia (THEILMANN et al. 2004).

Em estudos clínicos de tumores de mama e fígado, valores de ADC também aumentaram precocemente em respondedores e são potencialmente válidos na identificação de resposta em um período de tempo muito menor do que mudanças no volume tumoral, avaliadas pelas técnicas de imagem convencionais (VOLPATO 2015).

Vários estudos mostram que os valores do coeficiente de difusão aparente de tecidos tumorais podem aumentar seguidos por necrose pela indução do tratamento, mesmo antes de mudanças no tamanho serem evidentes (ANZIDEI et al. 2011).

KOH et al. (2007) analisaram 20 pacientes com 40 lesões hepáticas com a RM com técnica de difusão, antes e após tratamento quimioterápico. Após quimioterapia, lesões que responderam tiveram um significativo aumento de ADC. Mudanças não significativas foram observadas em lesões metastáticas que não responderam ao tratamento. Eles concluíram que um significativo aumento no valor de ADC foi observado em lesões metastáticas que responderam à quimioterapia. Em outro estudo, CUI et al. (2008) analisaram 87 metástases hepáticas em 23 pacientes, das quais 38 lesões responderam e 49 não responderam à quimioterapia. Um aumento precoce no ADC foi observado em lesões que responderam ($p=0,002$). Significante correlação estatística foi encontrada entre a redução final do tamanho tumoral e o valor do ADC pré-tratamento ($p=0,006$).

Na maioria dos tumores, incluindo metástases hepáticas de câncer colorretal, um aumento no ADC após o início do tratamento ocorre em resposta à terapia, refletindo morte celular induzida pelo tratamento. No entanto, a reprodutibilidade pode depender do tipo específico do tumor e sua heterogeneidade (HEIJMEN et al. 2013).

Devido às mudanças moleculares e celulares do tratamento que precedem mudanças macroscópicas no tamanho tumoral, a ressonância com difusão pode ser usada para detectar mudanças precoces na estrutura da lesão, desse modo fornecendo a possibilidade do uso deste marcador como um indicador de resposta precoce em estudos oncológicos. Adicionalmente, isto também pode proporcionar uma medida de resposta não invasiva em áreas anatômicas ou subtipos histológicos, ou após novas terapias moleculares, que não tem sido acessível pela avaliação da radiologia convencional (HAMSTRA et al. 2007).

Uma finalidade da oncologia é a individualização do cuidado com o paciente para melhorar as respostas terapêuticas e minimizar as toxicidades, exigindo marcadores não invasivos, quantificáveis e precoces de resposta tumoral (THEILMANN et al. 2004).

DW-MRI tem o potencial para avaliar as características biológicas e estruturais dos tecidos, na diferenciação entre lesões benignas e malignas e no monitoramento do tratamento (THOENY e DE KEYZER 2007).

O exame de ressonância magnética com difusão é um método de introdução relativamente recente na prática clínico-radiológica, ainda com poucos estudos direcionados para o monitoramento de lesões metastáticas. Esses estudos analisaram amostras pequenas e heterogêneas, havendo a necessidade de um estudo mais amplo direcionado para uma histologia específica, além das pesquisas em relação às novas terapias que se mostram eficazes e com vários mecanismos de ação. É uma técnica de imagem não invasiva, não necessita o uso de contraste e de realização rápida. Mostra-se como ferramenta de potencial valor diagnóstico, pois além de auxiliar na diferenciação de lesões, como de tumores benignos e malignos, também poderá contribuir na avaliação de resposta ao tratamento quimioterápico, havendo assim a possibilidade de mudança do esquema terapêutico precocemente, melhorando o prognóstico.

Pacientes submetidos à quimioterapia para metástases hepáticas costumam realizar ao menos três exames de imagem para monitorar a resposta terapêutica. Um antes do início do tratamento, um durante o tratamento e um terceiro ao final do tratamento. Exames adicionais podem ser realizados quando há mudança significativa no quadro clínico do paciente. Neste estudo, além desses exames indicados dentro da rotina, realizamos exames adicionais de RM, utilizando apenas a rápida sequência de difusão, a fim de verificar as alterações do coeficiente de difusão das moléculas de água ao longo do tratamento. Assim, foi possível estudar o perfil de comportamento dos

valores do coeficiente aparente de difusão nas metástases hepáticas ao longo do tratamento e identificar o momento mais precoce desta mudança e o momento de avaliação que constitui melhor preditor de resposta terapêutica.

O A.C. Camargo Cancer Center-SP, referência em Oncologia, tem uma demanda importante de várias partes do país, além de possuir uma tecnologia avançada e em crescente aperfeiçoamento no diagnóstico por imagem. O câncer de origem colorretal é um dos mais frequentes, com muitos casos em acompanhamento, sendo que grande parte dos pacientes podem evoluir, em algum momento da sua doença, com metástases hepáticas necessitando de avaliação de resposta. Este fator constitui uma oportunidade ímpar para o monitoramento/avaliação de resposta terapêutica após tratamento quimioterápico, principalmente com o uso de novas drogas em pacientes portadores de carcinoma colorretal, com a utilização da ressonância magnética com a técnica de difusão através da análise quantitativa do ADC.

Dessa forma, a finalidade deste estudo foi usar a imagem de difusão por ressonância magnética para monitorar as lesões hepáticas metastáticas de pacientes portadores de carcinoma colorretal. Essa abordagem pode se tornar uma ferramenta útil para o diagnóstico e uma técnica promissora para o monitoramento da terapia.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a efetividade do monitoramento da resposta terapêutica ao tratamento quimioterápico em pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal metastático, em tratamento de 1ª (primeira) linha ou 2ª (segunda) linha com Folfax ou Folfiri e anticorpos monoclonais (Bevacizumabe ou Cetuximabe), utilizando a ressonância magnética com a técnica de difusão através da análise quantitativa do ADC (coeficiente de difusão aparente).

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Verificar se os coeficientes de difusão aparente (ADC) obtidos pela ressonância magnética têm correlação com o método RECIST.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo prospectivo, de corte longitudinal, unicêntrico.

3.2 CASUÍSTICA

Foram recrutados pacientes adultos com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de câncer colorretal metastático ao diagnóstico ou recidivado, em acompanhamento oncológico, a nível ambulatorial e de internação, atendidos no Departamento de Oncologia Clínica do A.C.Camargo Cancer Center, no período de 1 (um) ano, que estavam em programação de tratamento de 1ª (primeira) e 2ª (segunda) linhas para doença metastática com FOLFIRI ou FOLFOX combinado com Bevacizumabe ou Cetuximabe. A escolha do anticorpo monoclonal (Bevacizumabe ou Cetuximabe) foi dependente da presença ou não de mutação do gene *K-RAS* (pacientes portadores do gene *K-RAS* mutado receberam Bevacizumabe), e da escolha do médico assistente. Foi analisada no mínimo 1 (uma) lesão hepática metastática por paciente.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

3.3.1 Critérios de Inclusão

- ✓ Pacientes adultos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos;
- ✓ Portadores de câncer colorretal metastático ao diagnóstico ou recidivado;

- ✓ Diagnóstico histológico de adenocarcinoma do tumor primário (colorretal);
- ✓ Portadores de no mínimo 1 (uma) lesão hepática metastática mensurável;
- ✓ Performance clínica com ECOG de 0 (zero) a 2 (dois);
- ✓ Expectativa de vida ≥ 3 (três) meses;
- ✓ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado.

3.3.2 Critérios de Exclusão

- ✓ Pacientes com contra-indicação para RM (claustrofobia e portadores de implantes incompatíveis com a RM, como marcapasso).

3.4 CARACTERIZAÇÃO DAS LESÕES METASTÁTICAS

Foram consideradas como metástases as lesões hepáticas novas ou em progressão, com características morfológicas, tais como aspecto e padrão de realce pós-contraste, sugestivas de metástases.

A dimensão de cada lesão foi definida como o maior diâmetro em milímetros (*mm*).

O aspecto das lesões foi classificado em homogêneo ou heterogêneo, conforme a visualização pelo observador na sequência de difusão. As lesões homogêneas foram consideradas com aspecto inalterado à difusão, mantendo características como coloração e brilho de modo uniforme, e foram consideradas heterogêneas as lesões com um padrão variável, adquirindo aspectos indefinidos, sendo visualizados mais de um aspecto à observação, como coloração clara e escura.

O padrão de realce pós-contraste paramagnético foi classificado conforme observado na ressonância magnética convencional, nas sequências de RM nas fases

arterial, veno-portal, tardia e de equilíbrio, em relação à sua distribuição na lesão, podendo ser anelar ou periférico, quando a concentração foi marginal à lesão, heterogêneo, no qual não existiu um padrão de realce definido, com preenchimento da lesão pelo contraste de modo aleatório, e nodular homogêneo, quando o realce preencheu a lesão de modo uniforme.

3.5 RECRUTAMENTO

Foi realizada a abordagem dos pacientes com câncer colorretal portadores de metástases hepáticas, detectadas por exames de imagem prévios (ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética), com programação de tratamento de 1^a (primeira) linha ou 2^a (segunda) linha com FOLFOX ou FOLFIRI e anticorpos monoclonais (Bevacizumabe ou Cetuximabe), atendidos no Departamento de Oncologia Clínica do A.C.Camargo Cancer Center, para o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1), com esclarecimento de eventuais dúvidas, além do preenchimento dos dados do prontuário pelo pesquisador (Apêndice 2). Esses dados incluíram itens tais como idade, sexo, tipo histológico do tumor primário, estadiamento e tratamentos prévios como cirurgias.

3.6 ASPECTOS TÉCNICOS

3.6.1 Protocolo de imagem

A aquisição das imagens foi obtida utilizando-se um equipamento de ressonância magnética com campo fechado - Signa HDxt de 1,5 Tesla (1,5T), da General Electric (GE Healthcare), com 16 canais receptores, amplitude de gradiente de 33mT/m e rampa de gradiente de 120T/m/s. Foi realizado o exame de ressonância magnética do abdome, seguindo o protocolo institucional, com seqüências pré e pós-contraste paramagnético, assim discriminadas: Coronal T2 com saturação de gordura e Axial T2 - *single-shot fast spin echo* (SSFSE), com saturação de gordura; aquisições de Difusão -*fat-supressed diffusion-weighted single-shot echoplanar* (DWSS-EPI), com respiração trigada e com 2 (dois) valores de b ($b=0-200$ sec/mm² e $b=0-600$ sec/mm²); Axial T1 em fase e fora de fase; *fat-suppressed spoiled gradient-recalled-echo* com seqüências T1 – gradiente eco dinâmico e volumétrico com saturação de gordura. Três aquisições pós-contraste foram adquiridas de forma dinâmica, sendo as duas primeiras (arterial e veno-portal) acionadas por controle automático baseado no pico de sinal identificado na aorta ao nível do fígado, para monitorar o fluxo de contraste na área de interesse (Fluoro-GE). A última aquisição (tardia) é iniciada 80 segundos após o início da injeção endovenosa do meio de contraste. O contraste endovenoso utilizado foi o Gadoversetamida (Optimark[®]) 500 micromol/ml, administrado através de bomba injetora na dose de 0.1 mmol/kg com fluxo de infusão de 1 a 2 ml/s seguido de 20 ml de solução salina.

A seqüência de Difusão tem um tempo de duração de cerca de um minuto e 15 segundos (1'15"), e foi realizada com espessura de cortes de 7 (sete) mm, intervalo

entre os cortes de 1 (um) mm e respiração trigada (*triggered breath*), minimizando os possíveis artefatos de movimento respiratório durante a realização dos exames de RM.

3.6.2 Análise das lesões metastáticas

Foi realizada a ressonância magnética do abdome superior pré tratamento (basal) e exames adicionais após o 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia, para avaliação da resposta das lesões hepáticas metastáticas ao tratamento quimioterápico.

Todas as lesões foram analisadas pela ressonância magnética com a sequência de difusão, com dois valores de b (200 sec/mm² e 600 sec/mm²), considerando-se ser o primeiro apropriado para a detecção e o segundo para a caracterização das lesões hepáticas, o qual foi utilizado nas análises.

Foi realizada a avaliação das dimensões de todas as lesões mensuráveis de cada paciente juntamente com a medida quantitativa do ADC, através do mapa de ADC, utilizando-se o ROI (*Region of Interest*), posicionado centralmente e ocupando cerca de 50% da lesão (Figura 1). Foi adotado o critério RECIST para avaliação de resposta, com a avaliação das lesões alvo. O tratamento foi iniciado imediatamente após o primeiro exame de MRI-DWI.

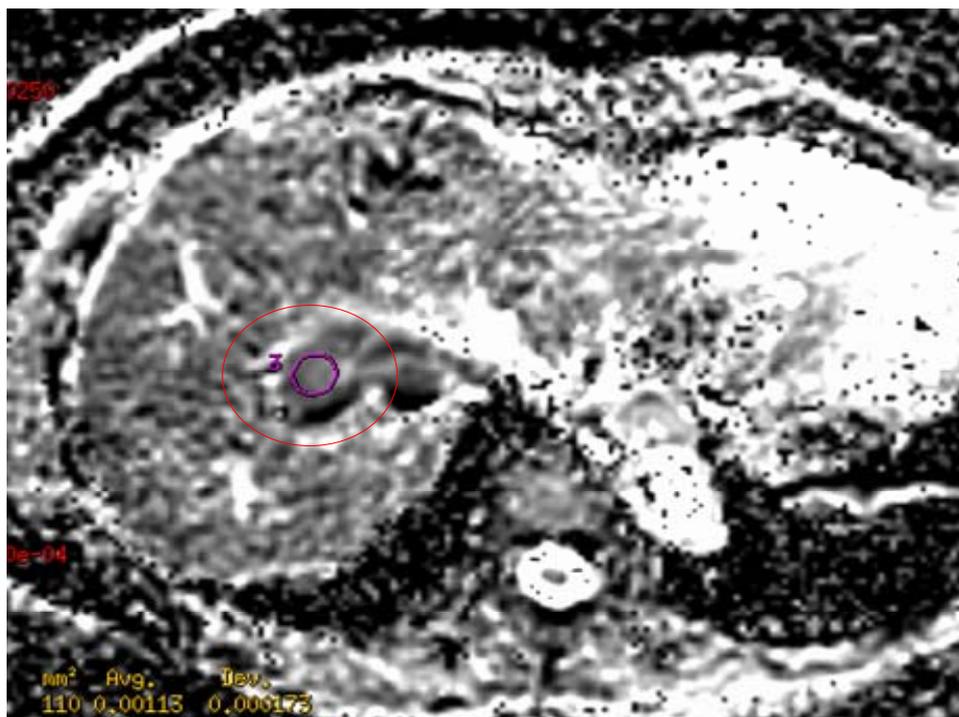


Figura 1 – Mapa de ADC (coeficiente de difusão aparente ($\times 10^{-3}$ mm²/sec)). ROI (*Region of Interest*), posicionado centralmente e ocupando cerca de 50% da lesão. Lesão hepática metastática (ADC=1.1 $\times 10^{-3}$ mm²/sec).

A resposta ao tratamento foi avaliada com base no critério RECIST 1.1 (EISENHAUER et al. 2009), como discriminado abaixo:

- Resposta completa (RC): se nenhuma lesão alvo foi evidenciada no follow-up;
- Resposta parcial (RP): se uma diminuição maior ou igual a 30% no maior diâmetro da lesão ou da soma dos diâmetros das lesões alvo foi evidenciada no seguimento;
- Progressão de doença (PD): se um aumento maior ou igual a 20% no maior diâmetro da lesão ou da soma dos diâmetros das lesões alvo foi evidenciado no seguimento; e
- Doença estável (DE): se pequenas mudanças que não atendam aos critérios acima ocorreu no *follow-up*.

Variações absolutas e percentuais do ADC das lesões dos pacientes analisados foram calculadas considerando os valores médios de ADC nos diferentes momentos de avaliação propostos (basal e após os 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia).

Para a avaliação pelo critério de RECIST as lesões foram classificadas em resposta completa (RC), resposta parcial (RP), progressão de doença (PD) e doença estável (DE), relativos à última avaliação disponível.

Baseado na avaliação das lesões pelo método RECIST, as lesões foram agrupadas como respondedoras quando houve resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) e como não respondedoras quando houve progressão de doença (PD) e doença estável (DE), para comparação com a avaliação pelo ADC.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste não paramétrico de Friedman foi utilizado para comparação do RECIST e ADC em relação aos diferentes momentos correspondentes aos ciclos de quimioterapia analisados. Na avaliação do ADC ao tratamento quimioterápico das lesões hepáticas metastáticas foi utilizado o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes. A correlação da variação entre a redução do tamanho tumoral e o valor de ADC foi obtida através do Coeficiente de Spearman (BUSSAB e MORETTIN 2013a e b; GLANTZ 2014a e b). A Curva ROC (*Receiver operating characteristic*) foi utilizada para determinar o ponto de corte de ADC entre as lesões que responderam ao tratamento e as que não responderam à quimioterapia.

O software estatístico SPSS (versão 23) foi empregado nas análises e o nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

4.1.1 Características dos pacientes

Neste estudo foram incluídos 12 pacientes acompanhados no período de dezembro de 2014 a dezembro de 2015. Todos assinaram o TCLE previamente.

Todos os pacientes tiveram o diagnóstico histológico de Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de cólon ou reto, confirmado através de exame anatomopatológico. As lesões hepáticas foram caracterizadas através do exame de imagem. Os pacientes que possuíam exames prévios ao estudo, repetiram a RM caso este exame tivesse sido realizado em outro Serviço. Os exames de ressonância magnética do abdome superior com a sequência de difusão para avaliação das metástases hepáticas foram realizados de acordo com o protocolo descrito na metodologia.

Três pacientes foram excluídos do estudo. O primeiro devido a apresentar toxicidade ao Cetuximabe precocemente, não podendo prosseguir com o protocolo inicial. O segundo paciente, que apresentava múltiplas metástases hepáticas, foi a óbito durante o tratamento, não sendo possível a realização dos exames subseqüentes para acompanhamento das lesões, e o terceiro por não apresentar mais a metástase hepática na revisão do laudo de RM basal, não podendo ser mais acompanhado no protocolo proposto. Assim, obtivemos um total de 9 (nove) pacientes avaliados neste estudo.

Foram analisadas todas as lesões hepáticas metastáticas mensuráveis de cada paciente do estudo pré tratamento (basal) e após o 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia

(sendo o intervalo entre os ciclos de 15 dias aproximadamente), através da ressonância magnética com difusão, sendo realizadas as avaliações do ADC e RECIST conjuntamente. Somente não foram realizadas as avaliações nos casos em que houve alteração do planejamento terapêutico.

A média de idade dos pacientes foi 57,2 anos e a mediana 57,4 anos (dp=13,8), sendo a idade mínima de 34,7 e a máxima de 79,9 anos, com 5 (cinco) pacientes do sexo feminino (55,6%), e 4 (quatro) pacientes do sexo masculino (44,4%).

Cinco pacientes tiveram diagnóstico de Adenocarcinoma de cólon (55,6%) e 4 (quatro) apresentaram diagnóstico de Adenocarcinoma de reto (44,4%).

Foi realizada a pesquisa do gene *K-RAS*, sendo observada a mutação do gene em 1 (um) paciente (11,1%) e a ausência de mutação (*K-RAS* selvagem) em 7 (sete) pacientes (77,8%). Em 1 (um) paciente (11,1%) não obtivemos o resultado da pesquisa da mutação do gene até a finalização deste estudo.

O Folfex foi utilizado em 6 (seis) pacientes (66,7%) e o Folfiri em 3 (três) pacientes (33,3%), sendo 6 (seis) pacientes de 1ª linha e 3 (três) de 2ª linha de tratamento.

Quanto ao uso do Anticorpo monoclonal, 5 (cinco) pacientes usaram o Bevacizumabe (55,6%) e 4 (quatro) pacientes fizeram uso do Cetuximabe (44,4%), de acordo com a presença ou não de mutação do gene *K-RAS* (pacientes portadores do gene *K-RAS* mutado receberam Bevacizumabe), ou da indicação do médico assistente.

Durante o estudo, 3 (três) pacientes tiveram indicação de procedimento cirúrgico (metastasectomia hepática ou hepatectomia parcial), após o 4º ou 8º ciclos de quimioterapia, sendo 1 (um) paciente em uso de Cetuximabe e 2 (dois) em uso de Bevacizumabe. O diagnóstico histopatológico das peças cirúrgicas foi de metástases de Adenocarcinoma de padrão intestinal com fibrose (Tabela 1).

Tabela 1 – Características dos pacientes de acordo com as variáveis do estudo (n=9)

Tipo histológico/Sítio primário do Tumor	n	(%)
Adenocarcinoma de Cólon	5	55,6
Adenocarcinoma de Reto	4	44,4
Total	9	100
Gene <i>K-RAS</i>		
Ausência de mutação (<i>K-RAS</i> selvagem)	7	77,8
Presença de mutação	1	11,1
Indeterminado	1	11,1
Total	9	100
Anticorpo monoclonal		
Bevacizumabe	5	55,6
Cetuximabe	4	44,4
Total	9	100
Quimioterapia		
Folfox	6	66,7
Folfiri	3	33,3
Total	9	100
Cirurgia/Ressecção hepática		
Sim	3	33,3
Não	6	66,7
Total	9	100

Em relação ao total de pacientes analisados a cada ciclo de quimioterapia, observamos que 4 (quatro) pacientes realizaram tratamento quimioterápico até o 4º ciclo, 4 (quatro) pacientes até o 8º ciclo e 1 (um) paciente completou a quimioterapia até o 12º ciclo. Três pacientes tiveram indicação cirúrgica, conforme já citado, 2 (dois) tiveram programação de abordagem intervencionista das lesões hepáticas e em 3 (três) pacientes foi alterado o esquema terapêutico, por toxicidade à quimioterapia ou progressão de doença. Quatro lesões metastáticas foram menores que 10 mm, não podendo ser acompanhadas no *follow-up*. Em 2 (dois) pacientes, não foi possível a análise das lesões após um ciclo de quimioterapia (4º ciclo), tendo seguimento e avaliação no ciclo posterior (8º ciclo), por problemas operacionais no aparelho de RM

da GE, sendo o exame realizado em outra RM (PHILIPS), a qual ainda não permitia a análise quantitativa do ADC na época do estudo.

4.1.2 Análise das lesões hepáticas metastáticas

A ressonância magnética foi realizada em todos os pacientes do estudo antes do início do tratamento, sendo mensuradas todas as lesões de cada paciente no maior diâmetro.

A avaliação de resposta pelo critério RECIST foi realizada como definido na metodologia, após cada ciclo de quimioterapia analisado, ou seja, após o 4º, 8º e 12º ciclos. Todas as metástases hepáticas foram avaliadas no mesmo momento, juntamente com a RM com difusão, através da análise quantitativa do ADC.

A medida do tamanho das lesões e a análise do ADC foram efetuadas para cada lesão mensurável de cada paciente (n=9 pacientes). O número de metástases hepáticas observadas em um mesmo paciente variou de 1 (uma) até 8 (oito) lesões, com um total de 24 lesões analisadas.

No momento do exame inicial, 1 paciente (11,1%) apresentava 8 lesões, 2 pacientes (22,2%) 4 lesões, 1 paciente (11,1%) 3 lesões, e 5 pacientes (55,6%) uma única lesão (Tabela 2).

Cada lesão hepática metastática foi mensurada no maior diâmetro em milímetros, com um valor mínimo de 11,5 mm e máximo de 83,2 mm. O tamanho médio das lesões foi de 36,6 mm (\pm 21,1 mm). A distribuição das lesões analisadas a cada ciclo de quimioterapia está demonstrada na Tabela 3.

Tabela 2 – Número de lesões no momento inicial do exame (basal) por paciente (n=9)

n	Número de lesões hepáticas metastáticas
1	8
2	4
1	3
5	1

Tabela 3 – Distribuição das lesões avaliadas de acordo com os ciclos de quimioterapia analisados (n=24)

Ciclos de quimioterapia	n
Basal	24
Pós 4º ciclo	18
Pós 8º ciclo	12
Pós 12º ciclo	8

4.1.2.1 Avaliação das Dimensões das Lesões e Critério RECIST

A distribuição do número e tamanho (*mm*) das lesões analisadas por paciente (avaliação basal) e o Anticorpo Monoclonal utilizado está demonstrada na Tabela 4. Foi realizada a análise do maior diâmetro de cada lesão mensurável.

Os valores médios das lesões em relação ao Anticorpo Monoclonal utilizado a cada ciclo de quimioterapia analisado estão descritos na Tabela 5.

Para a avaliação pelo critério RECIST as lesões foram classificadas em resposta completa (RC), resposta parcial (RP), progressão de doença (PD) e doença estável (DE), relativos à última avaliação disponível, sendo agrupadas como respondedoras quando houve resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) e como não respondedoras quando houve progressão de doença (PD) e doença estável (DE).

O resumo do tratamento instituído, resposta radiológica baseada no critério RECIST e classificação quanto ao padrão de resposta por paciente, está descrito na Tabela 6.

Na avaliação da resposta radiológica pelo critério RECIST, observamos que seis (66,7%) dos 9 (nove) pacientes tiveram resposta parcial (RP), dois (22,2%) foram classificados como doença estável (DE) e 1 paciente (11,1%) apresentou progressão de doença (PD). Nenhum caso de resposta completa (RC) foi observado no *follow-up* (Tabela 7).

Em relação à resposta radiológica baseada no RECIST de acordo com o Anticorpo Monoclonal utilizado por paciente, observamos que dos 6 (seis) pacientes que apresentaram resposta parcial (RP), 3 (três) utilizaram Cetuximabe e 3 (três) Bevacizumabe. No caso dos pacientes classificados como doença estável (DE), 1 (um) estava em uso de Cetuximabe e 1 (um) em uso de Bevacizumabe. E o paciente que apresentou doença progressiva (PD) utilizou Bevacizumabe (Tabela 8).

Tabela 4 – Distribuição do número e tamanho (*mm*) das lesões por paciente e Anticorpo Monoclonal utilizado (n=9 pacientes/24 lesões). Avaliação basal

Paciente/Anticorpo Monoclonal	Número de lesões	Tamanho (<i>mm</i>)
1 (Cetuximabe)	1	79,2
	2	18
	3	23,1
	4	79,9
	5	35,6
	6	48,7
	7	59,2
	8	11,6
2 (Bevacizumabe)	1	22,9
3 (Bevacizumabe)	1	54,1
	2	37,8
	3	49,9
	4	55,8
4 (Cetuximabe)	1	23,8
	2	33
	3	31,8
	4	22
5 (Bevacizumabe)	1	31
6 (Cetuximabe)	1	27,4
	2	35
	3	66,4
7 (Cetuximabe)	1	47
8 (Bevacizumabe)	1	25
9 (Bevacizumabe)	1	39

Tabela 5 – Valores médios das lesões (*mm*) em relação ao Anticorpo Monoclonal utilizado a cada ciclo de quimioterapia analisado (n=24)

Ciclos de quimioterapia	Anticorpo Monoclonal	n	Ø (Média)
Basal	Cetuximabe	17	39,6
	Bevacizumabe	7	40,6
	Total	24	39,9
pós 4º ciclo	Cetuximabe	11	39,0
	Bevacizumabe	7	23,4
	Total	18	32,9
pós 8º ciclo	Cetuximabe	11	38,2
	Bevacizumabe	1	21,0
	Total	12	36,7
pós 12º ciclo	Cetuximabe	8	36,7
	Total	8	36,7

Ø: diâmetro (*mm*)

Tabela 6 – Resumo do tratamento, resposta radiológica baseada no critério RECIST e classificação quanto ao padrão de resposta por paciente (n=9)

Paciente	Quimioterapia	Anticorpo Monoclonal	Resposta radiológica	Padrão de Resposta
1	FOLFIRI	Cetuximabe	DE	NR
2	FOLFIRI	Bevacizumabe	RP	R
3	FOLFOX	Bevacizumabe	RP	R
4	FOLFIRI	Cetuximabe	RP	R
5	FOLFOX	Bevacizumabe	PD	NR
6	FOLFOX	Cetuximabe	RP	R
7	FOLFOX	Cetuximabe	RP	R
8	FOLFOX	Bevacizumabe	DE	NR
9	FOLFOX	Bevacizumabe	RP	R

RECIST: Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; RP: Resposta parcial, PD: Progressão de doença, DE: Doença estável; NR: Não respondedores, R: Respondedores

Tabela 7 - Resposta radiológica baseada no RECIST por paciente (n=9)

Tipo de Resposta	n	(%)
Resposta Completa (RC)	0	0,0
Resposta Parcial (RP)	6	66,7
Doença Estável (DE)	2	22,2
Progressão de Doença (PD)	1	11,1
Total	9	100

RECIST: Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

Tabela 8 - Resposta radiológica baseada no RECIST de acordo com o Anticorpo Monoclonal utilizado por paciente (n=9)

Tipo de Resposta	Cetuximabe	Bevacizumabe
Resposta Completa (RC)	0	0
Resposta Parcial (RP)	3	3
Doença Estável (DE)	1	1
Progressão de Doença (PD)	0	1
Total	4	5

RECIST: Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

4.1.2.2 Avaliação do ADC

Os valores de ADC das lesões em relação ao Anticorpo Monoclonal utilizado a cada ciclo de quimioterapia analisado estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) das lesões em relação ao Anticorpo Monoclonal utilizado a cada ciclo de quimioterapia analisado (n=24)

Ciclos de quimioterapia	Anticorpo Monoclonal	n	ADC (Média)
Basal	Cetuximabe	17	0,9
	Bevacizumabe	7	1,2
	Total	24	1,0
pós 4º ciclo	Cetuximabe	11	0,9
	Bevacizumabe	7	1,5
	Total	18	1,1
pós 8º ciclo	Cetuximabe	11	0,9
	Bevacizumabe	1	1,3
	Total	12	1,0
pós 12º ciclo	Cetuximabe	8	0,9
	Total	8	0,9

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente

Os valores de ADC a cada avaliação (basal, após 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia) estão demonstrados na Tabela 10.

Tabela 10 – Valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) de cada lesão a cada avaliação por paciente (n=9 pacientes/24 lesões)

Pacientes	Lesões	ADC basal	ADC pós 4°C	ADC pós 8°C	ADC pós 12°C
1	1	0,6	1,6	1,3	1,4
	2	1,1	1,0	0,9	1,1
	3	1,1	1,1	1,3	1,3
	4	1,1	1,4	1,4	1,3
	5	0,3	0,3	0,2	0,8
	6	0,7	0,5	0,8	0,8
	7	0,6	0,4	0,6	0,6
	8	0,2	0,1	0,4	0,1
2	1	0,8	0,9	--	--
3	1	1,3	1,9	--	--
	2	1,7	1,9	--	--
	3	1,5	1,8	--	--
	4	1,6	1,9	--	--
4	1	1,0	--	-	--
	2	1,0	--	0,9	--
	3	0,9	--	-	--
	4	1,0	--	-	--
5	1	1,6	--	1,3	--
6	1	1,4	-	--	--
	2	1,0	0,8	--	--
	3	1,1	0,9	--	--
7	1	1,3	1,4	1,2	--
8	1	1,1	1,1	1,3	--
9	1	0,5	0,8	--	--

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente

A média dos valores de ADC de todas as lesões de cada paciente a cada avaliação (basal, após 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia) está demonstrada na Tabela 11.

Tabela 11 – Valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) das lesões de cada paciente a cada ciclo de quimioterapia avaliado (n=9 pacientes/24 lesões)

Paciente	ADC basal (média)	ADC pós 4º ciclo (média)	ADC pós 8º ciclo (média)	ADC pós 12º ciclo (média)
1	0,7	0,8	0,9	0,9
2	0,8	0,9	--	--
3	1,5	1,9	--	--
4	1,0	--	0,9	--
5	1,6	--	1,3	--
6	1,2	0,9	--	--
7	1,3	1,4	1,2	--
8	1,1	1,1	1,3	--
9	0,5	0,8	--	--

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente

Variações do ADC das lesões dos pacientes analisados foram calculadas considerando os valores médios de ADC nos diferentes momentos de avaliação propostos (basal e após os 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia) (Tabelas 12 e 13).

Tabela 12 - Variação dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) das lesões de cada paciente a cada ciclo de quimioterapia baseado no ADC basal (n=9 pacientes/24 lesões)

	ADC	n	Δ
1	Δ basal/2	8	0,1
	Δ basal/3	8	0,2
	Δ basal/4	8	0,2
2	Δ basal/2	1	0,1
3	Δ basal/2	4	0,4
4	Δ basal/3	4	-0,1
5	Δ basal/3	1	-0,3
6	Δ basal/2	3	-0,3
7	Δ basal/2	1	0,1
	Δ basal/3	1	-0,1
8	Δ basal/2	1	0,0
	Δ basal/3	1	0,2
9	Δ basal/2	1	0,3

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente; Δ : Variação

Tabela 13 - Variação percentual dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) das lesões de cada paciente a cada ciclo de quimioterapia baseado no ADC basal (n=9 pacientes/24 lesões)

	ADC	n	Δ (%)
1	Δ basal/2	8	12,5
	Δ basal/3	8	22,2
	Δ basal/4	8	22,2
2	Δ basal/2	1	11,1
3	Δ basal/2	4	21,0
4	Δ basal/3	4	-11,1
5	Δ basal/3	1	-23,1
6	Δ basal/2	3	-33,3
7	Δ basal/2	1	7,1
	Δ basal/3	1	-8,3
8	Δ basal/2	1	0,0
	Δ basal/3	1	15,4
9	Δ basal/2	1	37,5

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente; Δ : Variação

4.2 CORRELAÇÃO RECIST E ADC

Baseado na avaliação das lesões pelo método RECIST, as lesões foram agrupadas como respondedoras quando houve resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) e como não respondedoras quando houve progressão de doença (PD) e doença estável (DE), para comparação com a avaliação pelo ADC.

Seis pacientes responderam à quimioterapia e 3 (três) pacientes não responderam. Em relação às lesões, 14 lesões responderam ao tratamento e 10 lesões não responderam.

Na análise entre as lesões que responderam e as que não responderam ao tratamento quimioterápico de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST não foi observada diferença estatística após os ciclos de quimioterapia analisados em relação ao ADC basal ($p=0,940$ (após o 4º ciclo) e $p=0,909$ (após o 8º ciclo)) (Tabela 14).

Também não observamos significância estatística na correlação entre o padrão de resposta pelo RECIST entre os pacientes, em cada ciclo de quimioterapia analisado em relação ao ADC basal ($p=0,558$ (após o 4º ciclo) e $p=0,361$ (após o 8º ciclo)) (Tabela 15).

Tabela 14 – Relação do ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) entre as lesões que responderam e as que não responderam de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST em cada ciclo de quimioterapia (QT) analisado em relação ao ADC basal (n=24)

QT	Grupo	n	Mínimo	Média	Máximo	dp	<i>p</i>
basal	Não respondedores	10	0,2	0,8	1,6	0,4	
	Respondedores	14	0,5	1,1	1,7	0,3	
	Total	24	0,2	1,0	1,7	0,4	
pós 4º ciclo	Não respondedores	9	0,1	0,8	1,6	0,5	0,940
	Respondedores	9	0,8	1,3	1,9	0,5	
	Total	18	0,1	1,1	1,9	0,6	
pós 8º ciclo	Não respondedores	10	0,2	0,9	1,4	0,4	0,909
	Respondedores	2	0,9	1,0	1,2	0,2	
	Total	12	0,2	0,9	1,4	0,4	
pós 12º ciclo	Não respondedores	8	0,1	0,9	1,4	0,4	
	Total	8	0,1	0,9	1,4	0,4	

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente; RECIST: Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; dp: desvio padrão

Tabela 15 – Comparação entre o padrão de resposta pelo RECIST e a correlação com o ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) entre os pacientes em cada ciclo de quimioterapia analisado em relação ao ADC basal (n=9)

Quimioterapia	Grupo	n	Mínimo	Média	Máximo	dp	<i>p</i>
basal	Não respondedores	3	0,7	1,1	1,6	0,4	
	Respondedores	6	0,5	1,0	1,5	0,4	
	Total	9	0,5	1,0	1,6	0,4	
pós 4º ciclo	Não respondedores	2	0,8	0,9	1,1	0,2	0,558
	Respondedores	5	0,8	1,2	1,9	0,5	
	Total	7	0,8	1,0	1,9	0,4	
pós 8º ciclo	Não respondedores	3	0,9	1,2	1,3	0,2	0,361
	Respondedores	2	0,9	1,0	1,2	0,2	
	Total	5	0,9	1,1	1,3	0,2	
pós 12º ciclo	Não respondedores	1	0,1	0,9	1,4	0,4	
	Total	1	0,1	0,9	1,4	0,4	

RECIST: Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; ADC: Coeficiente de Difusão Aparente; dp: desvio padrão

Foi realizada a análise das variações dos valores de ADC (em relação ao ADC basal) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST, a cada avaliação das metástases hepáticas, entre as lesões que responderam e as que não responderam à quimioterapia. Não foi observada diferença estatística na análise das variações após o 4º ciclo de quimioterapia ($p=0,245$ e percentual com $p=0,144$) (Tabelas 16, 17), (Figuras 2 e 3).

Tabela 16 - Variação dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST em relação ao ADC basal (n=24)

Grupo	n	Variação do ADC pós 1 ^a avaliação	Variação do ADC pós 2 ^a avaliação	Variação do ADC pós 3 ^a avaliação	<i>p</i>
Não respondedores	10	+0,1	+0,1	+0,2	
Respondedores	14	+0,2	-0,1	---	0,245

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente; RECIST: Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

Tabela 17 - Variação percentual dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST em relação ao ADC basal (n=24)

Grupo	n	Variação do ADC pós 1 ^a avaliação (%)	Variação do ADC pós 2 ^a avaliação (%)	Variação do ADC pós 3 ^a avaliação (%)	<i>p</i>
Não respondedores	10	+8,1	+22,4	+37,6	
Respondedores	14	+15,4	-8,9	---	0,144

ADC: Coeficiente de Difusão Aparente; RECIST: Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

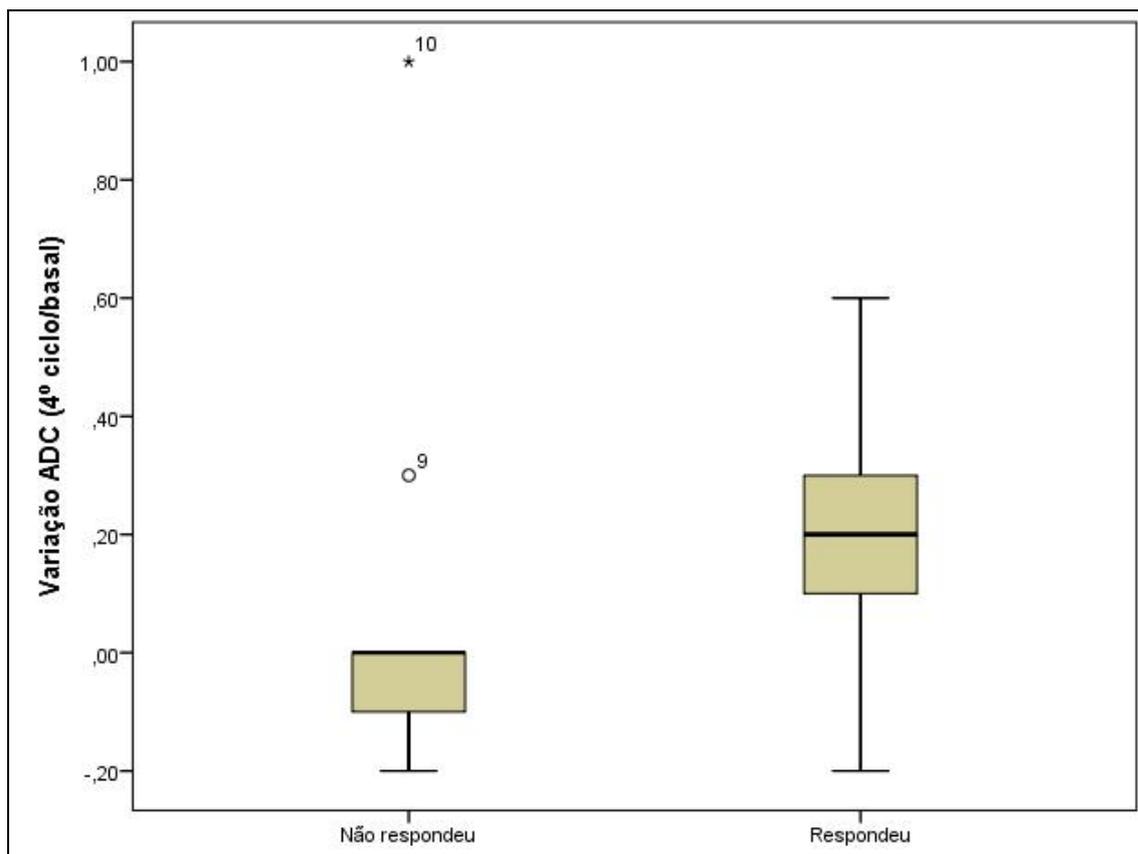


Figura 2 - Boxplot demonstrando a variação dos valores de ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST. Círculos indicam *outliers*; *= valor extremo. Não foi observada diferença estatística na análise das variações após o 4º ciclo de quimioterapia em relação ao basal ($p=0,245$).

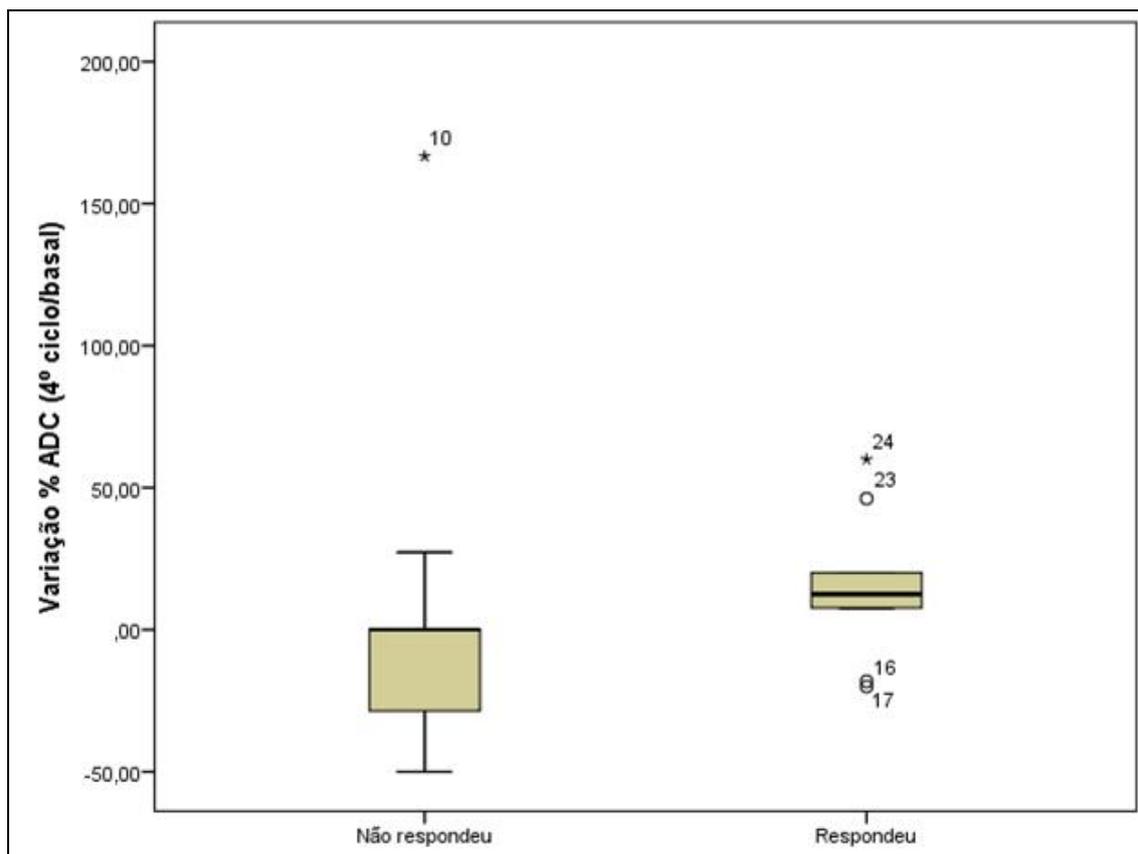


Figura 3 - Boxplot demonstrando a variação percentual dos valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sec) de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST. Círculos indicam *outliers*; *= valor extremo. Não foi observada diferença estatística na análise das variações percentuais após o 4º ciclo de quimioterapia em relação ao basal ($p=0,144$).

Não observamos significância estatística entre a redução final do tamanho tumoral e o valor do ADC basal ($p=0,869$) (Figura 4).

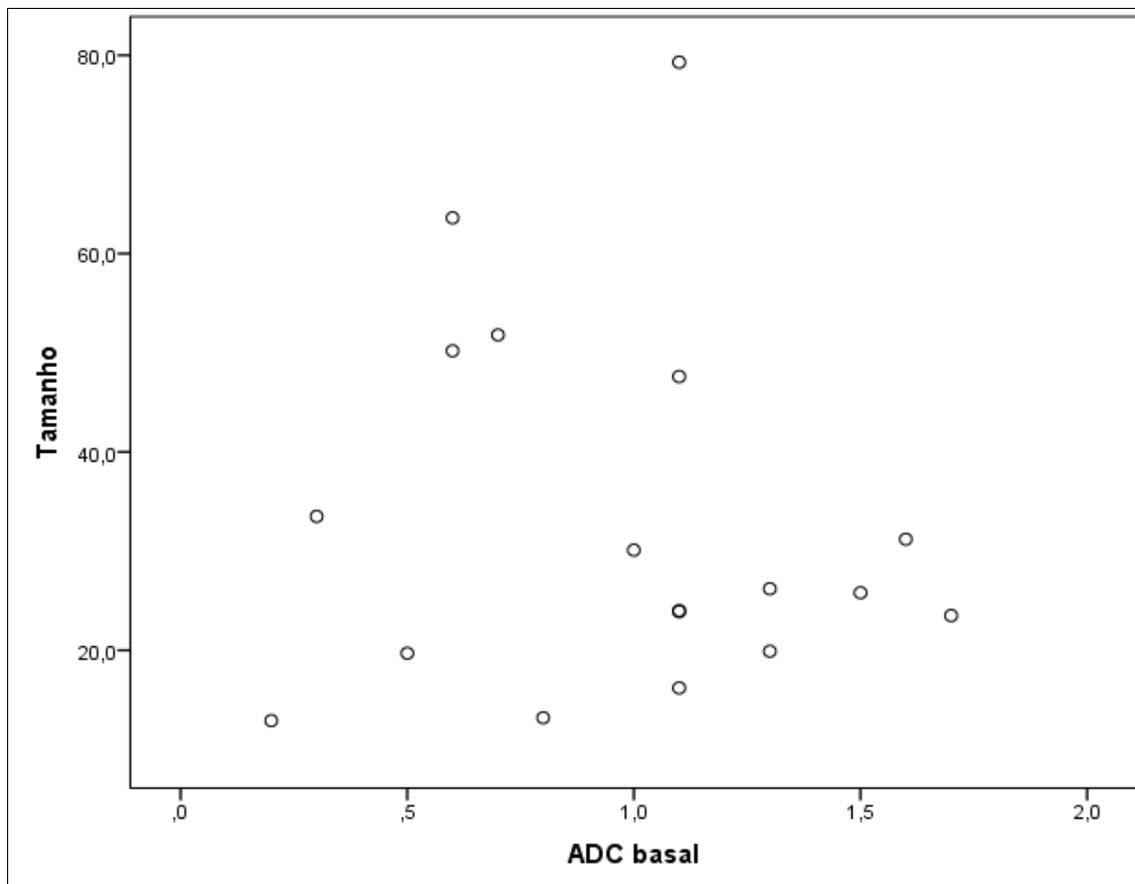


Figura 4 - Gráfico de dispersão demonstrando a correlação entre a redução final do tamanho tumoral e o valor do ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) basal ($p=0,869$).

Foram realizadas Curvas ROC (*Receiver operating characteristic (ROC) curve*) para identificar o melhor ponto de corte de ADC entre as lesões que responderam à quimioterapia e as que não responderam ao tratamento.

O valor de ADC (ponto de corte (*cutoff*)) foi de $0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$, com sensibilidade de 77,8% e especificidade de 77,8%. AUC de 0,66 (IC: Intervalo de Confiança): 0,38 a 0,94 (Figura 5).

O valor de ADC (ponto de corte (*cutoff*)) percentual foi de 3,8%; com sensibilidade de 77,8% e especificidade de 77,8%. AUC de 0,70 (IC: Intervalo de Confiança): 0,44 a 0,97 (Figura 6).

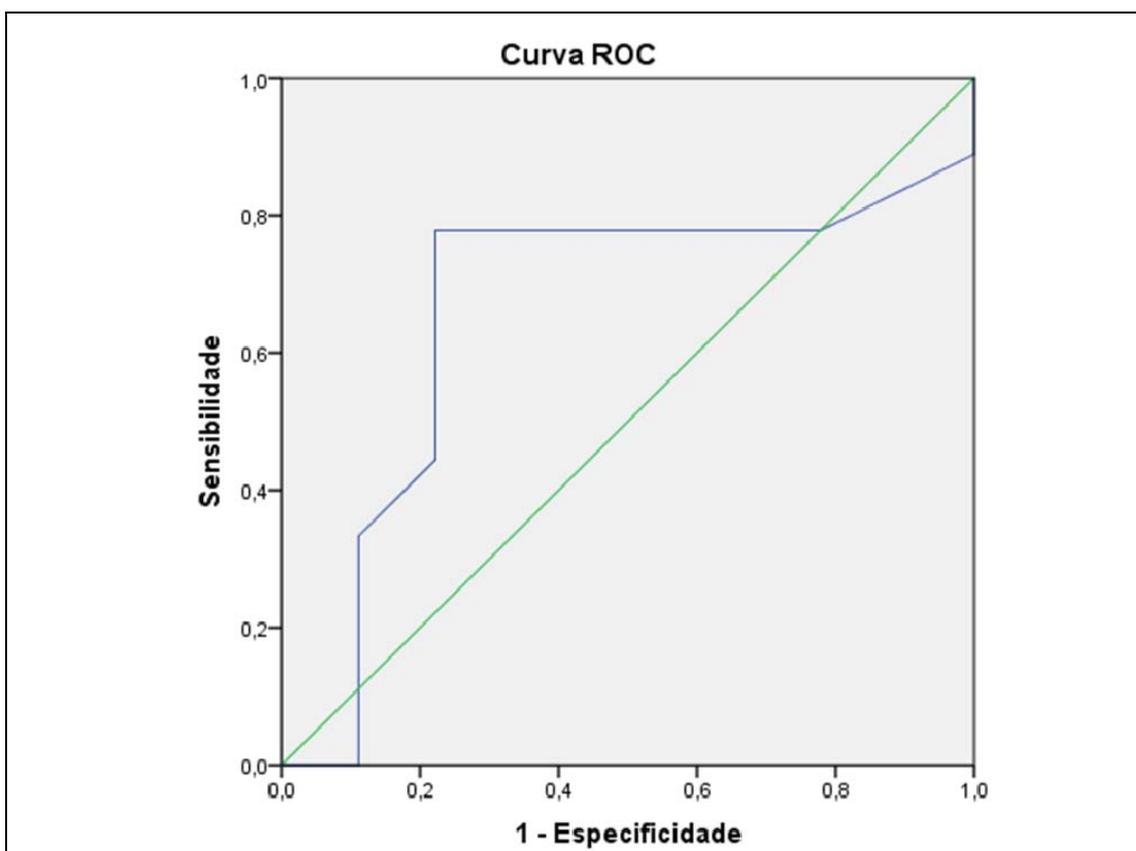


Figura 5 – Curva ROC (*Receiver operating characteristic (ROC) curve*) - ADC (Coeficiente de Difusão Aparente) – Valor= $0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (Sensibilidade (S)=77,8%, Especificidade (E)=77,8%; AUC=0,66 (IC: 0,38 a 0,94).

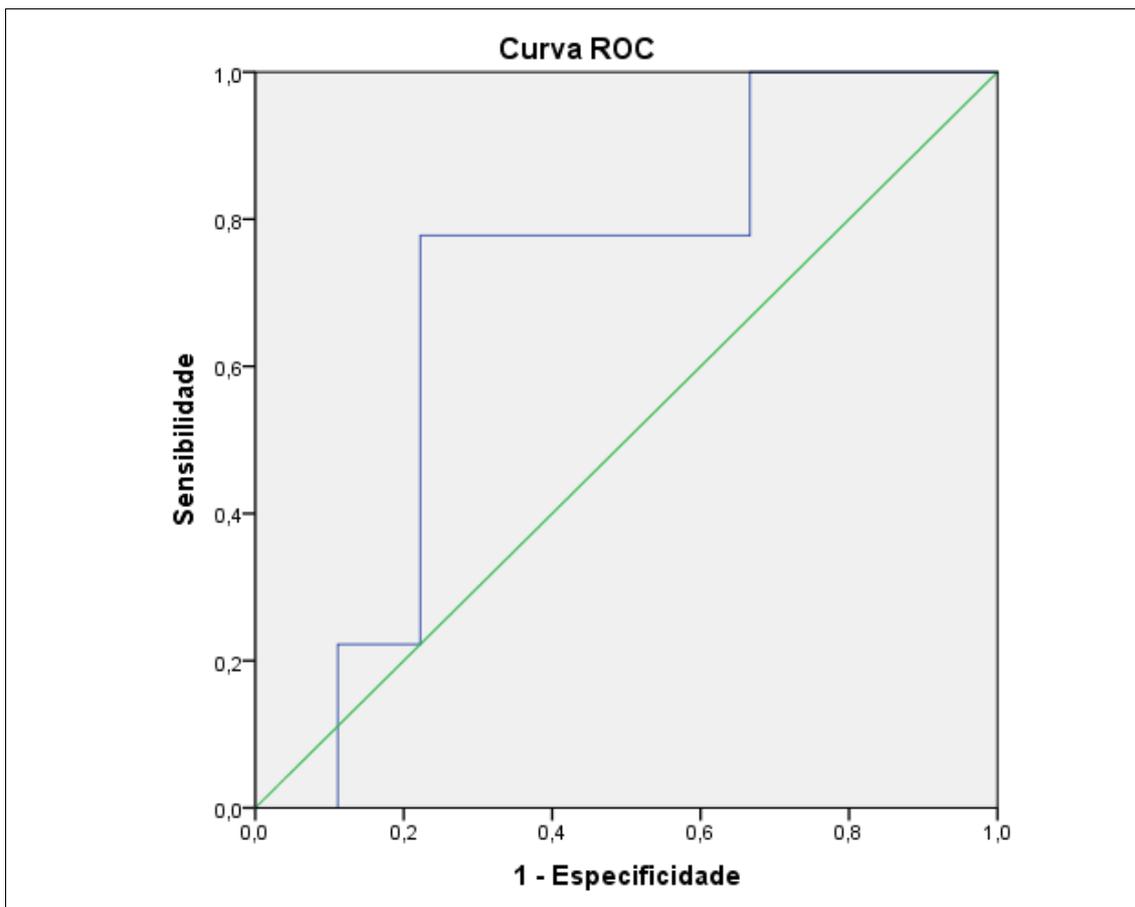


Figura 6 – Curva ROC (*Receiver operating characteristic (ROC) curve*) – ADC (Coeficiente de Difusão Aparente) – Valor percentual=3,8% (Sensibilidade (S)=77,8%; Especificidade (E)=77,8%; AUC=0,70 (IC: 0,44 a 0,97)).

A variação percentual de ADC após o 4º ciclo para as lesões que responderam à quimioterapia foi de +15,4%, enquanto que a variação de ADC para as lesões que não responderam ao tratamento foi de +8,1%, ou seja, a maior elevação do ADC indicou melhor resposta, precocemente.

Considerando-se o *Cutoff* de ADC percentual de 3,8%, não observamos significância estatística entre as lesões que responderam e as que não responderam à quimioterapia ($p=0,057$).

5 DISCUSSÃO

O fígado é o local mais comumente acometido por metástases de câncer colorretal. Sendo assim, uma avaliação muito precisa do envolvimento hepático é fundamental para o planejamento do tratamento. Lesões hepáticas individuais podem ser tratadas com sucesso mediante a ressecção cirúrgica ou ablação por radiofrequência percutânea, melhorando a taxa de sobrevida global em cinco anos. A quimioterapia sistêmica é o tratamento de escolha em casos de doença multifocal.

Os agentes antiangiogênicos em combinação com a quimioterapia mostraram-se eficazes no tratamento do câncer colorretal metastático. O mecanismo de ação destes agentes é complexo. Inicialmente, acreditava-se que atuavam inibindo a angiogênese, levando à morte celular tumoral. Mais recentemente, acredita-se que o principal mecanismo de ação é sobre a normalização da vascularização tumoral e consequentemente melhor atuação dos agentes quimioterápicos. A combinação de Bevacizumabe e XELOX (Capecitabina e Oxaliplatina) mostrou que o padrão de resposta das lesões hepáticas é diferente daquele observado com quimioterápicos convencionais (SHINDOH et al. 2013). Este estudo mostrou que a mudança no padrão radiológico das lesões correlacionava-se melhor com a resposta patológica do que com a variação no tamanho. Desse modo, os seus efeitos podem não serem evidenciados por exames de imagem convencionais, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Por estas razões, o critério de avaliação de resposta do câncer colorretal tratado com antiangiogênicos baseado no RECIST pode ser falho, e novas estratégias precisam ser aprimoradas.

A imagem funcional surgiu recentemente como uma alternativa à avaliação convencional, baseada na medida do tamanho das lesões metastáticas em pacientes oncológicos. DWI é uma técnica para melhorar a detecção e caracterização das lesões hepáticas. Vários estudos mostraram que o tratamento bem sucedido de muitos tumores pode ser avaliado através do aumento dos valores de ADC, porque as mudanças do ADC refletem a celularidade do tumor (DECKERS et al. 2014). No presente estudo, além do tamanho das lesões, conseguimos avaliar de forma qualitativa e quantitativa a evolução das metástases hepáticas, utilizando como parâmetro funcional a difusão da água (DWI), através do ADC.

No estudo atual foram acompanhados 9 pacientes, sendo 5 do sexo feminino e 4 do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi de 57,2 anos, sendo a idade mínima de 34 e máxima de 80 anos. Foi realizada a pesquisa do gene *K-RAS*, sendo observada a mutação do gene em 1 (um) paciente, a ausência de mutação (*K-RAS* selvagem) em 7 (sete) pacientes e em 1 (um) paciente não obtivemos a conclusão do resultado até a finalização deste estudo. O esquema quimioterápico com FOLFOX foi utilizado em 6 (seis) pacientes e o FOLFIRI em 3 (três) pacientes, sendo 6 (seis) pacientes de 1ª linha e 3 (três) de 2ª linha de tratamento.

Trabalhos como os de DECKERS et al. (2014) e de MATSUSHIMA et al. (2017) utilizaram apenas como anticorpo monoclonal o Bevacizumabe em combinação com o FOLFOX ou FOLFIRI para o tratamento de câncer colorretal metastático. Além disso, o trabalho de MATSUSHIMA et al. (2017), onde foram analisados um total de 7 (sete) pacientes, com o uso também de XELOX em 1 paciente, teve como objetivo a comparação do DWI/ADC com outro método de imagem (Equivalent cross-relaxation imaging (ECRI)). Por outro lado, nosso estudo utilizou dois anticorpos monoclonais de forma equilibrada, sendo 5 pacientes (55,6%) com Cetuximabe e 4 pacientes (44,4%)

com Bevacizumabe, iniciados logo após o primeiro exame de RM. Desta forma, com a inclusão de dois tipos de anticorpos monoclonais, que apresentam mecanismos de ação distintos, foi possível explorar uma eventual diferença no padrão de resposta baseado na variação do ADC.

Na avaliação das lesões de cada paciente em relação ao Anticorpo Monoclonal, observamos que nas lesões dos pacientes que utilizaram o Bevacizumabe, houve redução de tamanho e aumento do ADC precocemente em comparação com as lesões dos pacientes que receberam o Cetuximabe, sendo notada estabilidade, tanto no tamanho como no valor de ADC.

No trabalho de ANZIDEI et al. (2011), foram acompanhados 18 pacientes com 32 metástases hepáticas. O acompanhamento foi limitado a um único exame, realizado dentro de 6 meses após o início da terapia. Foi utilizado como esquema quimioterápico XELOX em combinação com Bevacizumabe para todos os pacientes, sendo iniciado imediatamente após o primeiro exame de ressonância magnética com difusão.

Em nosso estudo, foram acompanhados 9 pacientes com 24 lesões hepáticas metastáticas no período de 1 (um) ano, com avaliações pré-tratamento e após o 4º, 8º e 12º ciclos de quimioterapia, através da ressonância magnética com difusão, exceto nos casos em que houve alteração do planejamento terapêutico por indicação cirúrgica ou mudança de tratamento das lesões hepáticas, sendo realizadas as avaliações do RECIST e ADC conjuntamente. O número de metástases hepáticas observadas em um mesmo paciente variou de 1 (uma) até 8 (oito) lesões.

No momento do exame inicial, 1 paciente (11,1%) apresentava 8 lesões, 2 pacientes (22,2%) apresentavam 4 lesões, 1 paciente (11,1%) tinha 3 lesões, e 5 pacientes (55,6%) tinham uma única lesão. O tamanho médio das lesões foi de 36,6 mm (\pm 21,1 mm). No trabalho de ANZIDEI et al. (2011), na avaliação inicial, 2 pacientes

(11,1%) tinham 4 lesões, 8 pacientes (44,4%) apresentavam 2 lesões, e 8 pacientes (45,5%) tinham uma única lesão. Como no presente trabalho, a maioria dos pacientes apresentou uma única metástase hepática. O tamanho médio das lesões foi de 37,2 mm ($\pm 21,5$ mm), semelhante ao encontrado em nosso estudo.

No estudo desenvolvido por ANZIDEI et al. (2011), 6 pacientes (33,3%) foram classificados como resposta parcial (RP), e 12 pacientes (66,7%) foram classificados como doença estável (DE). Nenhum caso de doença progressiva foi demonstrado no *follow-up*.

No presente estudo, seis pacientes (66,7%) foram classificados como resposta parcial (RP), dois (22,2%) como doença estável (DE) e, diferentemente do trabalho de ANZIDEI et al. (2011), 1 paciente (11,1%) apresentou progressão de doença (PD). Nenhum caso de resposta completa (RC) foi observado no *follow-up*. Baseado na avaliação das lesões pelo método RECIST, as lesões foram agrupadas como respondedoras quando houve resposta completa (RC) e resposta parcial (RP) e como não respondedoras quando houve progressão de doença (PD) e doença estável (DE). Seis pacientes responderam à quimioterapia e 3 (três) pacientes não responderam. Em relação às lesões, 14 lesões responderam ao tratamento e 10 lesões não responderam.

No trabalho de ANZIDEI et al. (2011), foi observada diferença estatisticamente significativa entre respondedores (RP) e não respondedores (DE) em relação ao ADC, com valor de $p=0,047$, avaliado dentro de 6 meses após o início da terapia.

Em nosso estudo, não observamos diferença estatisticamente significativa na análise entre as lesões que responderam e as que não responderam ao tratamento quimioterápico, em relação ao ADC basal, após os ciclos de quimioterapia analisados ($p=0,940$ (após o 4º ciclo) e $p=0,909$ (após o 8º ciclo)). Também não observamos significância estatística na correlação entre o ADC e o padrão de resposta pelo RECIST

dos pacientes, em cada ciclo de quimioterapia analisado em relação ao ADC basal ($p=0,558$ (após o 4º ciclo) e $p=0,361$ (após o 8º ciclo)), porém, temos a limitação da amostra. Entretanto, observamos um aumento dos valores de ADC precocemente (após o 4º ciclo), nos pacientes que responderam ao tratamento.

Como em nosso trabalho, CHARLES-EDWARDS e DESOUZA (2006) relatam que em estudos clínicos, um aumento nos valores de ADC precocemente, após o início do tratamento, está associado a uma subsequente redução do volume tumoral. Observamos redução do tamanho das lesões concomitante ao aumento do ADC nas lesões que responderam ao tratamento, apesar de não haver significância estatística.

Também como em nosso estudo, DECKERS et al. (2014), onde foram incluídos 20 pacientes com 31 metástases hepáticas, das quais 19 responderam e 12 não responderam ao tratamento, confirmaram que aumentos significativos nos valores de ADC nas lesões metastáticas ocorrem dentro de 12 a 14 dias após a administração da primeira dose de quimioterapia em lesões que responderam. Somente alterações não significativas no ADC foram observadas em lesões que não responderam à quimioterapia, mantendo-se estáveis. Porém, neste estudo foram analisadas também metástases hepáticas de outros tipos de tumores, como esôfago e mama, com quimioterapia específica para estas neoplasias, além do anticorpo monoclonal (Bevacizumabe para câncer colorretal (17 pacientes) e Trastuzumabe para câncer de mama (1 paciente)).

No estudo de KOH et al. (2007) foram analisados 20 pacientes com 40 metástases hepáticas pela RM com a técnica de difusão, antes e após tratamento quimioterápico. Após quimioterapia, 25 lesões responderam ao tratamento e 15 lesões não responderam. As lesões que responderam tiveram um significativo aumento de ADC ($p=0,025$). Em nosso trabalho, observamos também um aumento do ADC nas lesões

que responderam, em especial após o 4º ciclo de quimioterapia, apesar de não haver significância estatística ($p=0,940$).

Em outro trabalho, CUI et al. (2008) analisaram 87 metástases hepáticas em 23 pacientes, antes e 42 dias após tratamento quimioterápico, das quais 38 lesões responderam e 49 não responderam à quimioterapia. Um aumento precoce no ADC foi observado em lesões que responderam ($p=0,002$) e significante correlação estatística foi encontrada entre a redução final do tamanho tumoral e o valor do ADC pré-tratamento ($p=0,006$). Em nosso estudo, notamos também um aumento precoce no ADC nas lesões que responderam, porém sem significância estatística ($p=0,940$), mas não observamos correlação entre a redução final do tamanho tumoral e o valor do ADC basal ($p=0,869$).

Em nosso trabalho, na análise das variações de ADC (em relação ao ADC basal), de acordo com o padrão de resposta pelo RECIST, entre as lesões que responderam e as que não responderam à quimioterapia, não foi observada diferença estatística após o 4º ciclo de quimioterapia quanto aos valores absoluto e percentual ($p=0,245$ e $p=0,144$, respectivamente).

Dos pacientes que apresentaram resposta parcial pelo critério RECIST durante o estudo, 3 (três) tiveram indicação de procedimento cirúrgico (metastasectomia hepática ou hepatectomia parcial), após o 4º ou 8º ciclos de quimioterapia, sendo 1 (um) paciente em uso de Cetuximabe e 2 (dois) em uso de Bevacizumabe. O diagnóstico histopatológico das peças cirúrgicas foi de metástases de Adenocarcinoma de padrão intestinal com fibrose. Isto está associado com melhor evolução clínica e prognóstica.

Foram realizadas Curvas ROC (*Receiver operating characteristic (ROC) curve*) para identificar o melhor ponto de corte de ADC entre as lesões que responderam à quimioterapia e as que não responderam ao tratamento. O *cutoff* de ADC absoluto foi de $0,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ e o *cutoff* de ADC percentual foi de 3,8%.

A variação percentual de ADC após o 4º ciclo para as lesões que responderam à quimioterapia foi de +15,4%, enquanto que a variação de ADC para as lesões que não responderam ao tratamento foi de +8,1%, ou seja, a maior elevação do ADC indicou melhor resposta, precocemente. Considerando-se o *Cutoff* de ADC percentual de 3,8%, não observamos significância estatística entre as lesões que responderam e as que não responderam à quimioterapia ($p=0,057$). Entretanto, devemos levar em conta que a casuística limitada pode ter contribuído para não ter sido demonstrada diferença estatisticamente significativa. Esta diferença numérica deverá ser melhor explorada em estudos futuros, com um número maior de pacientes, para confirmar nossos achados preliminares.

No trabalho de ANZIDEI et al. (2011) são citadas algumas limitações relevantes, como uma amostra pequena. Esta limitação influenciou a importância da análise estatística e reduziu as discrepâncias entre RECIST e as medidas MR-DWI. Além disso, o acompanhamento foi limitado a um único exame realizado no intervalo de seis meses após o início da terapia.

No presente estudo também houve limitações, como uma amostragem pequena e heterogeneidade quanto ao acompanhamento, devido aos procedimentos cirúrgicos para controle das metástases hepáticas. Isto impossibilitou a avaliação de todos os pacientes e lesões até o término da quimioterapia no protocolo inicialmente proposto. Por outro lado, este é um dos poucos trabalhos que objetivaram acompanhar a evolução das metástases por mais de uma única avaliação, procedendo com a realização da avaliação da difusão em vários momentos do tratamento do câncer colorretal. Além disso, apesar de não ter sido obtida significância estatística nas análises, observamos que os pacientes que apresentaram resposta pelo RECIST tiveram um aumento precoce do ADC, após a primeira avaliação. Essa variação foi mais frequente nos pacientes que receberam

quimioterapia com Bevacizumabe. Assim, acreditamos que o momento que pode ser melhor utilizado para a avaliação de metástases hepáticas de câncer colorretal seja após a primeira avaliação (4º ciclo de quimioterapia). No entanto, futuramente, pode-se explorar esta metodologia com uma população de pacientes não candidatos à cirurgia de suas metástases, pois isso impede o acompanhamento futuro da evolução do ADC. A vantagem de se explorar o ADC mais frequentemente, inclusive a cada ciclo, é que a técnica pode ser feita sem contraste e não emite radiação nociva ao paciente. Certamente, outros estudos que contemplem os diferentes tipos de estratégias de tratamento com agentes biológicos devem ser conduzidos para avaliar estes nossos achados.

6 CONCLUSÕES

A RM com difusão, por meio da análise quantitativa do ADC, demonstrou ser um método útil para monitorizar as lesões hepáticas de câncer colorretal metastático em tratamento com quimioterapia.

A variação de ADC correlacionou-se com o RECIST, sendo que o aumento do ADC esteve associado com a redução do tamanho das lesões (resposta parcial/respondedores). No entanto, não houve significância estatística, muito provavelmente devido à amostragem limitada. Conseguimos identificar um ponto de corte através da curva ROC que poderá ser validado em estudos posteriores com uma maior casuística.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albiin N. MRI of focal liver lesions. **Curr Med Imaging Rev** 2012; 8:107-16.

Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, et al. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. **J Comput Assist Tomogr** 2011; 35:690-6.

Bussab WO, Moretin PA. **Estatística básica**. 8ª ed. São Paulo: Editora Saraiva; 2013a. Análise exploratória de dados – medidas; p.37-69.

Bussab WO, Moretin PA. **Estatística básica**. 8ª ed. São Paulo: Editora Saraiva; 2013b. Inferência estatística - inferência para duas populações; p.368-405.

Charles-Edwards EM, de Souza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance and its application to cancer. **Cancer Imaging** 2006; 6:135-43.

Chojniak R, Yu LS, Younes RN. Response to chemotherapy in patients with lung metastases: how many nodules should be measured? **Cancer Imaging** 2006; 6:107-12.

Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L. Apparent diffusion coefficient: potencial imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. **Radiology** 2008; 248:894-900.

Deckers F, de Boer B, Mieghem FV, et al. Apparent diffusion coefficient measurements as very early predictive markers of response to chemotherapy in hepatic metastasis: a preliminary investigation of reproducibility and diagnostic value. **J Magnetic Resonance Imaging** 2014; 40:448-56.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur J Cancer** 2009; 45:228-47.

Ferreti MF, Aguiar KDC. Tratamento quimioterápico de metástases de origem colorretal. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.545-7.

Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. **Hepatology** 2011; 54:2227-37.

Glantz AS. **Princípios de bioestatística**. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014a. Alternativas para análise de variância e Teste t baseada em postos; p.205-26.

Glantz AS. **Princípios de bioestatística**. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014b. Caso especial de dois grupos: o teste t; p.49-74.

Graça J, Palma T, Pereira P, Medina P, Ribeiro C, Evangelista P. Avaliação dos gliomas cerebrais por técnicas avançadas de ressonância magnética. **Acta Med Port** 2003; 16:117-23.

Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. **J Clin Oncol** 2007; 25:4104-9.

Heijmen L, Ter Voert EE, Nagtegaal ID, et al. Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. **Eur Radiol** 2013; 23:748-56.

Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. **World J Gastroenterol** 2010; 16:1567-76.

Koh DM, Surr E, Collins D, et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1001-8.

Leopoldino DD, Marques EF, Chojniak R. Imagem em oncologia. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo. Âmbito Editores; 2006. p.67-71.

Marra M, Giudice A, Arra C, et al. Target-based agents in neoadjuvant treatment of liver metastases from colorectal cancer. **Cancer Biol Ther** 2009; 8:1709-18.

Matsushima S, Sato T, Nishiofuku H, et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging and diffusion weighted imaging for early prediction of response to bevacizumab-containing treatment in colorectal liver metastases-preliminary study. **Clin Imaging** 2017; 41:1-6.

Perina ALF, Coimbra FJF, Herman P, Montagnini AL. Metástases hepáticas de tumores não-colorretais: o papel do cirurgião. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.540-4.

Shindoh J, Chun YS, Loyer EM, et al. Non-size-based response criteria to preoperative chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: the morphologic response criteria. **Curr Colorectal Cancer Rep** 2013; 9:198-202.

Song Y, Samulski TD, Dyke TAV. Cancer: a conceptual framework. In: DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg AS, editors. **DeVita, Hellman and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott; 2008. p.3-12.

Suzuki C, Jacobson H, Hatschek T, et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. **Radiographics** 2008; 28:329-44.

Taouli B, Ichiba N, Fukuda K. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. [serial on line] **Science magnetic resonance imaging**. 2005. Available from: <URL:http://www.medical.siemens.com/siemens/en_GB/rg_marcom_FBAs/files/brochures/magazin_2_2005/P91-95_Science_MRI_e.pdf> [2009 jun 12].

Theilmann RJ, Borders R, Trouard TP, et al. Changes in water mobility measured by diffusion MRI predict response of metastatic breast cancer to chemotherapy. **Neoplasia** 2004; 6:831-7.

Thoeny HC, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. **Eur Radiol** 2007; 17:1385-93.

Vera R, Alonso V, Gállego J, et al. Current controversies in the management of metastatic colorectal cancer. **Cancer Chemoth Pharm** 2015; 76:659-77.

Vieira FMAC, Di Sena VO. Câncer colorretal metastático: papel atual dos anticorpos monoclonais e a individualização de seu uso. **ABCD Arq Bras Cir Dig** 2009; 22:45-9.

Volpato RG. **Diagnóstico diferencial das lesões em hipersinal na seqüência difusão no estudo por ressonância magnética do encéfalo.** Disponível em: <URL:<http://www.samaritano.org.br/.../Diag.-de-Imagem.htm>> [2015 jul 10].

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

São Paulo, 27 de Dezembro de 2013.

Ao
Dr. Rubens Chojniak.

Aluna: Maria Luiza Testa (Doutorado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1825/13

“Ressonância Magnética com Difusão para a avaliação da resposta terapêutica de metástases hepáticas de câncer colorretal em pacientes submetidos à quimioterapia de 1ª e 2ª linhas associada à Cetuximabe ou Bevacizumabe”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 26/11/2013, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 08/10/2013, **aprovaram** a realização do projeto (Versão 2 – 04 de novembro de 2013), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Versão 2 – 04 de novembro de 2013) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis Pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Imagem;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Oncologia Clínica;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Imagem;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,



Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM DIFUSÃO PARA A AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE METÁSTASES HEPÁTICAS DE CÂNCER COLORRETAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA DE 1ª E 2ª LINHAS ASSOCIADA À CETUXIMABE OU BEVACIZUMABE

Você está sendo convidado a participar de um estudo que está sendo realizado no AC Camargo Cancer Center.

Estas informações estão sendo fornecidas a fim de ajudá-lo(a) a decidir sobre sua participação voluntária nesta pesquisa.

1. O objetivo principal desta pesquisa é estudar as lesões no fígado que muitas vezes aparecem sendo provenientes do tumor inicial. Essas lesões são denominadas metástases. A Ressonância Magnética é um exame que observa lesões no fígado com facilidade e já é realizada na rotina de acompanhamento dos pacientes. Existe atualmente uma nova técnica de imagem denominada Difusão. Esta técnica é um pequeno acréscimo no exame de Ressonância Magnética que se baseia no movimento das moléculas de água nos tecidos. O movimento de moléculas de água no interior de uma metástase no fígado pode estar relacionado com a atividade da doença e pode se alterar após o tratamento antes mesmo que esta lesão no fígado diminua de tamanho. A técnica de Difusão, acrescenta cerca de 2 (dois) minutos ao exame, não requer uso de contraste ou de medicamentos, como também não oferece nenhum risco adicional ao paciente que se submete ao exame de Ressonância Magnética. Assim, poderemos observar e acompanhar as lesões no fígado que podem se alterar após o tratamento da doença, indicando melhora clínica. Se esta técnica comprovar ser útil para o acompanhamento das lesões no fígado, existe a possibilidade de que, no futuro, possamos saber mais cedo se o tratamento está sendo eficaz, evitando tratamentos desnecessários e diminuindo os efeitos colaterais da quimioterapia.

2. Caso você aceite em participar deste estudo, você será entrevistado e acompanhado para a realização dos exames de Ressonância Magnética ao curso do tratamento de quimioterapia que o seu médico orientar.

3. Esse estudo não envolve procedimentos adicionais ou riscos na participação na pesquisa.

4. Caso você decida em participar deste estudo e tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com o Dr. Rubens Chojniak ou Dra. Maria Luiza Testa no telefone (11) 2189-1050. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

5. A não participação ou desistência da pesquisa não causará interferência no seu tratamento. A participação neste estudo é totalmente voluntária e sua autorização pode ser retirada a qualquer momento, sem qualquer prejuízo.

6. As informações que forem coletadas neste estudo serão compartilhadas somente entre médicos e pesquisadores. No entanto, o paciente não será identificado em quaisquer relatórios. Serão mantidos como confidenciais a identidade e outros registros pessoais do paciente.

7. Você tem o direito de ficar atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

8. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Os exames serão realizados procurando conciliar a visita dos participantes ao hospital para consultas e exames laboratoriais feitos rotineiramente durante o tratamento quimioterápico. Além disso, os exames de Ressonância Magnética não necessitarão de agendamento porque serão organizados pelos pesquisadores de forma ágil, em horários da conveniência dos participantes de forma a minimizar qualquer desconforto ou espera.

9. Este termo de consentimento possui duas vias, das quais, após o acordo na participação da pesquisa e devidamente assinadas por ambas as partes, uma ficará com o pesquisador responsável pela pesquisa, e a outra será fornecida ao participante como seu comprovante.

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim e que tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a pesquisa, as quais foram respondidas de acordo, descrevendo o estudo da pesquisa apresentada: “Ressonância magnética com difusão para a avaliação da resposta terapêutica de metástases hepáticas de câncer colorretal em pacientes submetidos à quimioterapia de 1ª e 2ª linhas associada à Cetuximabe ou Bevacizumabe.” Eu discuti com um dos pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, inclusive no meu atendimento neste Serviço.

Data SP, ___/___/___

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura do pesquisador principal

Apêndice 2 - Ficha de Protocolo

1. Nome:

2. Sexo: M () F ()

3. Data de nascimento:

4. RGH:

5. Tipo histológico do tumor primário:

6. Sítio primário do tumor:

7. Estadio:

8. Exames realizados para avaliar metástases hepáticas:

Número de lesões:

Aspecto da(s) lesão(ões):

9. Quimioterapia:

Esquema de tratamento:

Data/Duração:

10. Cirurgia(s): Sim () Não ()

Qual(ais):

11. Outros tratamentos: