

**ESTUDO DO VALOR PROGNÓSTICO DA RESPOSTA
PRECOCE PELO ¹⁸ FDG-PET-CT EM PACIENTES
COM CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO EM
QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA COMBINADA
A ANTICORPO MONOCLONAL**

MARIA NIRVANA DA CRUZ FORMIGA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

**Co-Orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira
Lima**

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Formiga, Maria Nirvana da Cruz

Estudo do valor prognóstico da resposta precoce pelo 18 FDG-PET-CT em pacientes com câncer colorretal metastático em quimioterapia de primeira linha combinada a anticorpo monoclonal / Maria Nirvana da Cruz Formiga – São Paulo, 2012.
81p.

Dissertação (Mestrado) - Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Celso Abdon Lopes de Mello

Descritores: 1. TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS. 2. NEOPLASIAS COLORRETAIS. 3. ANTICORPO MONOCLONAL. 4. QUIMIOTERAPIA. 5. PROGNÓSTICO

DEDICATÓRIA

A Deus, que sempre guia meus passos e ilumina a minha vida.

Aos meus pais, Francisco e Sônia, por modularem a minha formação moral e me incentivarem sempre a crescer profissionalmente.

Aos meus irmãos, Cipriano e Ricardo, que sempre estiveram juntos em todos os momentos.

A James, pelo carinho, companheirismo e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Celso Abdon Lopes de Mello, que além de todos os ensinamentos e orientação neste projeto, é um grande amigo e colega de profissão.

Ao meu co-orientador, Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima, que sempre esteve disponível a ajudar e acreditou neste projeto.

A todos os meus colegas do Departamento de Oncologia Clínica, em especial Dr. Ulisses Ribaldo Nicolau e Dr. Aldo Lourenço Abbade Dettino, por contribuírem com a inclusão de pacientes neste estudo, e ao Dr. Augusto Akikubo Rodrigues Pereira, por sua ajuda nas questões estatísticas.

A Aline Damascena, do CIPE, por sua contribuição com a análise estatística.

Aos funcionários do Departamento de Imagem.

Ao colega Dr. Marcelo Cavicchioli, do Departamento de Medicina Nuclear, que ajudou nas realizações dos exames e foi fundamental para análise dos resultados.

A todos os demais colegas do Hospital A.C. Camargo que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Formiga MNC. **Estudo do valor prognóstico da resposta precoce pelo ¹⁸ FDG-PET-CT em pacientes com câncer colorretal metastático em quimioterapia de primeira linha combinada a anticorpo monoclonal.** São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUÇÃO: o tratamento do câncer colorretal (CRC) metastático emprega quimioterapia com ou sem a associação de anticorpos monoclonais. O método de avaliação de resposta padrão é o RECIST, porém sua acurácia tem sido questionada com o emprego de agentes biológicos. Identificar precocemente pacientes respondedores ao esquema de quimioterapia poderia poupar os não respondedores de tratamentos longos e tóxicos. O PET-CT, como um exame de avaliação metabólica das lesões, parece atraente para avaliar precocemente a resposta. Estudos preliminares mostram seu papel na avaliação precoce em outras neoplasias (linfoma e câncer de mama), além de câncer colorretal, mas são escassos estudos no contexto atual das novas terapias com quimioterapia e agentes biológicos. O objetivo deste estudo foi de analisar o valor prognóstico do PET precoce em pacientes com CCR metastático tratados com a combinação quimioterapia e anticorpos monoclonais. **PACIENTES E MÉTODOS:** foram incluídos pacientes com câncer colorretal metastático em tratamento de 1ª linha com esquema de quimioterapia FOLFOX ou FOLFIRI associado a um anticorpo monoclonal (cetuximabe ou bevacizumabe). Os pacientes realizavam um PET-CT antes de iniciar o tratamento, juntamente com as imagens convencionais (tomografia ou ressonância) e imediatamente antes do 3º ciclo de terapia. As avaliações de resposta precoce (entre o 1º e o 2º PET) foram feitas pelo médico nuclear e levou-se em consideração os critérios de resposta do EORTC, considerando o delta SUV entre os dois PET. Variáveis clínicas e patológicas (idade, sexo, tipo histológico, mutação KRAS, tipo quimioterapia, tipo anticorpo monoclonal,

ressecção de metástase, resposta pelo RECIST) foram correlacionadas com delta SUV, bem como com Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP). A SG foi calculada utilizando o método de *Kaplan-Meier* e método de *log rank* para comparação entre as curvas de sobrevida. O método de *Fisher* foi empregado para correlacionar resposta pelo PET-CT e dados demográficos. O valor de ponto de corte foi identificado pelo método de resíduo de Martingal. **RESULTADOS:** Do total de 36 pacientes recrutados, 2 foram excluídos da análise de sobrevida, uma vez que não utilizaram anticorpo monoclonal nos 2 primeiros ciclos de quimioterapia, sendo a análise de sobrevida realizada para 34 pacientes. Nesta amostra, 53% eram do sexo masculino, a média de idade de foi de 58,5 anos, 89% adenocarcinoma não mucinoso. Presença de mutação de KRAS em 37%. FOLFIRI foi empregado em 64% dos pacientes. Bevacizumabe foi utilizado em 59%. Ressecção de metástase hepática foi realizada em 55% dos pacientes. Pelo critério de resposta do EORTC, 82% dos pacientes foram considerados respondedores (R) e 18% não respondedores (NR). Com seguimento mediano de 24 meses, obtivemos SLP mediana de 15,5 meses para R e 13,3 meses para NR ($p=0,42$), SG mediana 55,7 meses para R e não atingida para NR. Não houve correlação entre delta SUV e variáveis clínicas e patológicas analisadas. Nos 15 pacientes (45%) não submetidos à ressecção de metástase, a SLP para os R foi maior que os NR (15,3 x 6,8 meses, $p=0.02$). **CONCLUSÕES:** na população global deste estudo, resposta precoce pelo PET-CT não foi preditora de evolução a longo prazo para pacientes com câncer colorretal metastático em tratamento de 1ª linha com quimioterapia associada a anticorpo monoclonal. No entanto, observamos significativa diferença na SLP para pacientes respondedores não submetidos à ressecção de metástase. Necessitamos de mais estudos para estabelecer o papel do PET-CT como exame de avaliação precoce neste cenário clínico.

SUMMARY

Formiga MNC. **[Study of the prognostic value of early response by 18 FDG-PET-CT in patients with metastatic colorectal cancer in first line chemotherapy combined with monoclonal antibody]**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUCTION: treatment of metastatic colorectal cancer (CRC) is mainly based on chemotherapy with or without associated monoclonal antibodies. The assessment method is the standard RECIST response, but their accuracy has been questioned with the use of biological agents. Identify responder patients to chemotherapy regimen could save no responders from long and toxic treatments. The PET-CT, as a test to evaluate the metabolic lesions, seems attractive to assess early response. Preliminary studies show its role in the early evaluation in other malignancies (lymphoma and breast cancer), and colorectal cancer, but it lacks studies in the current context of new therapies with chemotherapy and biological agents. The goal of this study was evaluate the prognostic value of early response by PET-CT in metastatic colorectal cancer patients on chemotherapy with monoclonal antibodies. **PATIENTS AND METHODS:** patients with metastatic colorectal cancer in first-line treatment with FOLFOX or FOLFIRI regimen associated with a monoclonal antibody (cetuximab or bevacizumab) underwent a PET-CT before starting the treatment, along with conventional images (CT or MRI) and immediately before the third cycle of therapy. The early response assessments (between the first and second PET) were performed by nuclear medicine, considering the variation between the delta-SUV of both PET-CT (EORTC criteria). Pathological and clinical variables (age, sex, histologic type, KRAS mutation, chemotherapy regimen, monoclonal antibody, resection of metastases, and response by RECIST) were correlated with changes in SUV, as well as Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS). The OS was calculated using the Kaplan-Meier method and

the log rank test to compare survival curves. Fisher's method was used to correlate response by PET-CT and demographics parameters. The cutoff value was identified by the method of Martingale- Residual. **RESULTS:** Two out of 36 patients enrolled were excluded from survival analysis, since no monoclonal antibody was used in the first 2 cycles of chemotherapy and survival analysis was conducted for 34 patients. In this sample, 55% were male, the mean age was 58.5 years, 89% were no mucinous adenocarcinoma. Presence of KRAS mutation occurred in 37%. FOLFIRI was used in 64% of patients. Bevacizumab was used in 59%. Resection of liver metastases was performed in 53% of patients. According to EORTC response criteria, 82% of patients were considered responders (R) and 18% non-responders (NR). With median follow-up of 24 months, we obtained median PFS of 15.5 months for R and 13.3 months for NR ($p = 0.42$), OS median 55.7 months for R and not reached for NR. There was no correlation between delta-SUV and clinical and pathological variables analyzed. In the patients who did not undergo resection of metastasis (45%), there was a benefit of PFS for responders (15,3 x 6,8 meses, $p=0.02$). **CONCLUSIONS:** this study didn't prove the hypothesis that early response by PET-CT is a predictor of long-term outcome for patients with metastatic colorectal cancer treated in the first-line chemotherapy with a monoclonal antibody. It was observed difference in PFS for responding patients, but without statistical significance, probably due to the small sampling. In the no resection subgroup, better PFS was revealed. In summary, we need more studies to establish the role of PET-CT exam as early evaluation in this clinical setting.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Cronograma de realização do PET-CT.....	29
Figura 2	Fluxograma mostrando inclusão e distribuição de Pacientes.....	40
Figura 3	Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com resposta ao PET-CT pelos critérios do EORTC.....	42
Figura 4	Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com presença ou não de subtipo mucinoso.....	43
Figura 5	Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão(B) de acordo com presença ou não de mutação do KRAS.....	43
Figura 6	Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão(B) de acordo com resposta avaliada pelas imagens convencionais.....	44
Figura 7	Pontos de Corte para Sobrevida Global.....	47
Figura 8	Pontos de Corte para Sobrevida Livre de Progressão.....	48
Figura 9	Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com os pontos de corte.....	49
Figura 10	Sobrevida Livre de Progressão dos pacientes não submetidos à ressecção de metástases.....	52

Figura 11	PET-CT de paciente respondedor com metástase hepática A) basal B) pós 2 ciclos de quimioterapia.....	54
Figura 12	PET-CT de paciente respondedor com metástase hepática A) basal B) pós 2 ciclos de quimioterapia.....	55
Figura 13	PET-CT de paciente não respondedor A) basal B) pós 2 ciclos de quimioterapia.....	56
Figura 14	PET-CT de paciente respondedor com metástases hepáticas e peritoneais A) basal B) pós 2 ciclos de quimioterapia.....	57

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1	Características demográficas dos pacientes.....	41
Tabela 2	Risco Relativo x Sobrevida Global.....	45
Tabela 3	Risco Relativo x Sobrevida Livre de Progressão.....	46
Tabela 4	Taxas de Sobrevida Livre de Progressão.....	50
Tabela 5	Taxas de Sobrevida Global.....	51
Quadro 1	Estudos de resposta precoce pelo PET em câncer colorretal.....	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

C1, C2, C3	Ciclos de quimioterapia
CA 19.9	Antígeno carboidrato 19.9
CCR	Câncer colorretal
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
CEA	Antígeno Carcinoembrionário
DE	Doença Estável
ECOG	Escala de avaliação de <i>Performance Status (E</i>
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
¹⁸ FDG	¹⁸ Fluordeoxiglicose
¹⁸ FDG-PET-CT	¹⁸ Fluordeoxiglicose – PET-CT
FOLFIRI	5 Fluorouracil, Leucovorin e Irinotecano
FOLFOX	5 Fluorouracil, Leucovorin e Oxaliplatina
5FU	5 Fluorouracil
G-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos
GIST	Tumor do estroma gastrointestinal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NR	Paciente Não- respondedor
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
PERCIST	<i>PET Evaluation Response Criteria in Solid Tumors</i>
PD	Progressão de Doença
PDM	Progressão de Doença Metabólica
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons acoplada a tomografia computadorizada
QT	Quimioterapia
R	Paciente respondedor

RC	Resposta completa
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RESSECÇÃO R0	Ressecção Total da lesão com margens negativas e ausência de doença microscópica residual
ROI	Região de interesse
RP	Resposta parcial
RPM	Resposta Parcial Metabólica
RCM	Resposta Completa Metabólica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SG	Sobrevida Global
SUV	<i>Standard Uptake Value</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
XELOX	Xeloda (capecitabina) + oxaliplatina

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Tratamento da doença metastática	2
1.2	Métodos de Avaliação de Resposta	9
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Primário	18
2.2	Objetivos Secundários	18
3	PACIENTE E MÉTODOS	19
3.1	Tipo de Estudo	19
3.2	Casuística	19
3.2.1	CrITÉRIOS de Inclusão	19
3.2.2	CrITÉRIOS de Exclusão	21
3.3	Metodologia	21
3.3.1	Avaliação Inicial	22
3.3.2	Plano Terapêutico	25
3.3.3	Avaliação de Resposta por PET-CT	28
3.3.4	Tomografia Computadorizada	33
3.3.5	Avaliação Clínica durante o tratamento	34
3.3.6	Monitorização de Toxicidade e Modificação de dose	35
3.3.7	Seguimento	36
3.4	Análise Estatística	36
3.5	Questões Éticas	37
4	RESULTADOS	39
5	DISCUSSÃO	58
6	CONCLUSÃO	67

7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	68
----------	---	-----------

ANEXOS

Anexo 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 2 Ficha de Dados dos Pacientes

Anexo 3 Tabela com dados dos pacientes

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal ocupa o terceiro lugar em incidência e o quarto como causa de morte por câncer em todo o mundo, em ambos os sexos, com uma incidência de 1,4 milhão de novos casos no mundo, com uma sobrevida global de 55% em 5 anos após o diagnóstico. No Brasil, o número de casos novos estimados para 2012 é de 14.180 para homens e 15.960 para mulheres, totalizando mais de 30.000 novos casos por ano (Ministério da Saúde 2011).

Fatores genéticos e ambientais têm sido implicados na etiologia desta neoplasia, que geralmente acomete indivíduos em idade superior a 50 anos. Os principais fatores de risco são: história pessoal ou familiar de câncer colorretal ou pólipos adenomatosos e doença inflamatória intestinal (principalmente retocolite ulcerativa idiopática, mas também a colite relacionada à doença de *Crohn*). Dentre os fatores ambientais relacionados a uma maior incidência dessa neoplasia, destacamos a dieta pobre em fibras e o consumo excessivo de carne vermelha, tabagismo, etilismo, sobrepeso ou obesidade e a falta de atividade física (WEI et al. 2004). Síndromes genéticas hereditárias de predisposição a câncer como a Síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário não-polipóide, onde ocorrem mutações nos genes de reparo *MLH1*, *MSH2*, *PMS2* e *MSH6*), e a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), com alteração no gene *APC* (*Adenomatous polyposis coli gene*) no cromossomo 5, em conjunto são

responsáveis por menos de 5% dos casos de câncer colorretal (PONZ DE LEON et al. 1993).

1.1 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

Os pacientes com câncer colorretal apresentam metástases ao diagnóstico em 25% dos casos e outros 30-40% dos pacientes apresentam recidiva dentro de 1-2 anos do diagnóstico (LIBUTTI et al. 2011; SIEGEL et al. 2012).

Os locais mais frequentes de metástases são linfonodos, fígado, pulmão e peritônio e os pacientes podem apresentar quadro clínico relacionado aos sítios metastáticos ou muitas vezes são assintomáticos.

A sobrevida global em 5 anos para pacientes com doença metastática é menor que 5%, embora a mediana de sobrevida destes pacientes tenha aumentado nos últimos tempos com o surgimento de novas drogas. O tratamento neste cenário metastático é primordialmente sistêmico e paliativo, porém, em alguns casos, a ressecção completa de doença metastática pode levar a uma sobrevida em 5 anos de até 60% e até 17% podem alcançar 10 anos de sobrevida livre de doença (PAWLIK et al. 2005).

No câncer colorretal metastático, o 5- fluorouracil (5FU), uma droga da classe dos antimetabólitos que inibe a timidilato sintase (enzima necessária para síntese do DNA), é o agente quimioterápico mais ativo. Entretanto taxas de resposta com este agente isolado são inferiores a 20%. No câncer colorretal metastático, quimioterapia com esquemas baseados

em 5FU demonstraram superioridade em comparação com suporte clínico isolado, melhorando a sobrevida destes pacientes em 4-6 meses (SIMMONDS 2000). A base dos esquemas quimioterápicos no câncer colorretal metastático é o 5FU, que geralmente é administrado junto com o leucovorin (LV), uma forma reduzida do folato, que aumenta a afinidade do 5FU pela timidilato sintase. Há 2 principais regimes de 5FU aplicado em bolus: *Mayo Clinic* - 5-FU (425 mg/m^2) + baixa dose de leucovorin (20 mg/m^2), por 5 dias consecutivos, a cada 28 dias e *Roswell Park*- 5-FU (500 mg/m^2) mais leucovorin (500 mg/m^2) semanalmente por 6 semanas, a cada 8 semanas.

Estudo comparando 5 fluorouracil administrado em bolus com infusão contínua mostrou que o regime infusional foi associado à maior taxa de resposta (33% versus 14%) e sobrevida livre de progressão (28 versus 22 semanas) e tendência a uma maior sobrevida global (62 versus 57 meses, $p= 0.067$). O esquema infusional causa ainda menos toxicidade hematológica e gastrointestinal, porém com maior ocorrência de síndrome mão-pé. Pela maior taxa de resposta do 5FU infusional, os regimes que o incorporam a novas drogas (irinotecano e oxaliplatina) usam esquemas infusionais (DE GRAMONT et al. 1997).

Os esquemas iniciais de quimioterapia baseados apenas em fluorpirimidinas, como 5- fluorouracil, mostram sobrevida global mediana de 10 a 12 meses. Com a adição de novas drogas como irinotecano (inibidor da topoisomerase I) ou oxaliplatina (sal de platina), alcança-se uma sobrevida mediana de 16 meses (SALTZ et al. 2000). Esquemas com oxaliplatina

associados a 5FU e leucovorin mostram aumento da taxa de resposta e sobrevida mediana em 1ª e 2ª linhas de tratamento da doença metastática (ROTHENBERG et al. 2003). A eficácia da combinação oxaliplatina com 5FU infusional e LV é superior à combinação de oxaliplatina com regimes de 5FU em bolus (GOLDBERG et al. 2004).

Há um estudo que mostra semelhantes taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global quando FOLFOX (oxaliplatina, 5 FU infusional e leucovorin) é usado seguido por FOLFIRI (irinotecano, 5FU infusional e leucovorin) à progressão, ou a sequência inversa (FOLFIRI seguido por FOLFOX) em 1ª linha de tratamento no câncer colorretal metastático (TOURNIGAND et al. 2004). Portanto, ambos os esquemas de 5 FU infusional com oxaliplatina ou irinotecano são aprovados para terapia de 1ª linha de câncer colorretal metastático. Exposição a todos os agentes ativos é provavelmente mais importante do que uma sequência específica de administração. A escolha de um ou outro esquema deve ser baseada na toxicidade esperada no contexto de condições clínicas de cada paciente.

Além da quimioterapia, a utilização de agentes biológicos, também conhecidos como terapia alvo-molecular (anticorpos monoclonais) tem feito parte da prática diária de tratamento do câncer colorretal metastático. A inibição do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), por mecanismos distintos, produz atividade anti-tumoral. O bevacizumabe é um anticorpo humanizado cujo alvo é o VEGF e sua adição a esquemas de quimioterapia com 5FU, irinotecano ou oxaliplatina melhora os resultados da terapia.

O acréscimo de bevacizumabe à quimioterapia proporciona uma mediana de sobrevida da ordem de 20 meses (irinotecano, 5 fluorouracil e leucovorin associados ao bevacizumabe), com aumento de 10% na taxa de resposta (HURWITZ et al. 2004). Com a adição do bevacizumabe ao FOLFOX-4 em 2ª linha de tratamento também há um aumento de 10% em taxa de resposta e maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global (GIANONIO et al. 2007), embora ainda não exista comprovação do benefício em sobrevida global para adição de bevacizumabe ao FOLFOX em terapia de 1ª linha. Há 2 estudos que compararam a segurança e eficácia de 3 esquemas de oxaliplatina e fluoropirimidinas em 1ª linha na doença metastática (TREE 1 *trial*): FOLFOX 6, 5 fluorouracil em bolus associado a oxaliplatina e capecitabina (uma droga fluoropirimidina oral) associado a oxaliplatina, e um segundo estudo (TREE 2 *trial*) que avaliou os mesmos três esquemas associados ao bevacizumabe. A incidência de eventos adversos graus 3 e 4 foram 59%, 36% e 67% nos três regimes, respectivamente (TREE 1) e 59%, 51% e 56% nos regimes com bevacizumabe (TREE 2). Com relação à taxa de resposta, os esquemas com bevacizumabe mostraram 52%, 39% e 46% e em termos de mediana de sobrevida global as taxas foram 26,1 meses, 20,4 meses e 24,6 meses, respectivamente. Os resultados revelaram que a adição de bevacizumabe não altera o perfil de toxicidade e melhora a eficácia dos três regimes com oxaliplatina, com uma maior sobrevida mediana (18,2 meses para pacientes dos regimes sem bevacizumabe e 23,7 meses para o grupo de pacientes que recebeu bevacizumabe), com a ressalva de que não houve

randomização para esquemas com bevacizumabe versus esquemas sem bevacizumabe, diminuindo o poder estatístico (HOCHSTER et al. 2008).

Outro estudo que avaliou o benefício da adição do bevacizumabe a esquemas como FOLFOX eXELOX (capecitabina e oxaliplatina) em 1ª linha, mostrou aumento da sobrevida livre de progressão de 8 para 9.4 meses e aumento da duração de resposta para o grupo que recebeu quimioterapia mais bevacizumabe. Porém, não foi demonstrado benefício em termos de sobrevida global, nem em taxa de resposta. A explicação para isto é que apenas 29% dos pacientes no grupo do bevacizumabe continuaram a medicação até progressão de doença, como é preconizado (SALTZ et al. 2008). Outro estudo mostrou o impacto da terapia alvo com bevacizumabe, associado à quimioterapia pré- ressecção de metástases hepáticas. Pacientes que receberam esquema XELOX associado ao bevacizumabe apresentaram taxa de resposta objetiva de 73%, sem aumento significativo de complicações pós-operatórias (GRUENBERGER et al. 2008).

Conforme exposto existe um racional para ganho em taxa de resposta e sobrevida, sem mudança da toxicidade com esquemas que incluem fluoropirimidinas, oxaliplatina ou irinotecano e bevacizumabe em 1ª linha.

A dose do bevacizumabe de 5mg/Kg a cada 15 dias foi definida como superior à dose de 10mg/Kg, quando associado a 5FU+ leucovorin, em termos de taxa de resposta e mediana de sobrevida, sendo esta a dose padrão para câncer colorretal (KABBINAVAR et al. 2003).

Outros dois anticorpos, cujo alvo é o EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), cetuximabe e panitumumabe, também estão disponíveis para tratamento do câncer colorretal metastático. O cetuximabe é um anticorpo quimérico da classe IgG1 que se liga com alta afinidade à porção extra-celular do EGFR, levando à internalização do receptor e impedindo que haja interação com os ligantes. Ele bloqueia a proliferação celular e a angiogênese e induz à apoptose (JONKER et al. 2007). O cetuximabe mostrou em estudos iniciais resposta em pacientes refratários a esquemas com irinotecano, aumentando a taxa de resposta de 10,8% para 22,9%, nos pacientes retratados com irinotecano e associando-se o cetuximabe (CUNNINGHAM et al. 2004).

Mais recentemente descobriu-se papel do oncogene *KRAS* envolvido na resistência à terapia anti-EGFR. Este gene está localizado no cromossomo 18 e a proteína codificada está possivelmente envolvida com prognóstico do CCR metastático, sendo fundamental na escolha da terapia para pacientes candidatos à terapia com anticorpos monoclonais anti-EGFR. O gene *KRAS* codifica uma proteína que possui atividade fundamental na via de sinalização das quinases ativadas por mitógenos (*MAP*-quinases), sendo ativada pelo EGFR. Em situações em que não há mutação do gene *KRAS* (estado chamado de *wild type* ou selvagem), é necessária a ligação do EGF ao seu receptor para ativar as etapas enzimáticas que culminam com a proliferação de células neoplásicas. Na presença de mutações neste gene, o que ocorre em 30 a 40% dos pacientes com câncer colorretal (são mais comuns mutações nos códons 12 e 13), há ativação constitutiva da

proteína KRAS, independente do fator de crescimento. Assim, a presença de mutações neste gene faz com que o bloqueio do receptor EGFR não tenha impacto terapêutico.

Avaliações retrospectivas deste marcador molecular em pacientes tratados com a associação do cetuximabe ao esquema de quimioterapia FOLFIRI, em 1ª linha no câncer colorretal metastático, mostram benefício em taxa de resposta e redução do risco de progressão apenas em pacientes com *KRAS* selvagem (VAN CUTSEM et al. 2009, 2011). Estudo que avalia o benefício de associar o cetuximabe ao esquema FOLFOX revela evolução desfavorável quanto à sobrevida livre de doença para pacientes com *KRAS* mutado que receberam cetuximabe (BOKEMEYER et al. 2011). Portanto, o cetuximabe associado à quimioterapia só deve ser indicado em pacientes sem mutação do gene *KRAS*, assim como o anti-EGFR panitumumabe (DOUILLARD et al. 2010; BOKEMEYER et al. 2012). Já o efeito do bevacizumabe independe da existência de mutação do *KRAS* e para este agente ainda não foi identificado um biomarcador de resposta.

Um outro agente biológico recentemente aprovado para tratamento de câncer colorretal metastático é o aflibercept, uma proteína de fusão que impede a ligação dos ligantes VEGFA, VEGFB e PIGF (*Placental growth factor*) aos seus receptores. Esta droga mostrou benefício quando associada ao esquema de quimioterapia FOLFIRI após progressão com FOLFOX associado ou não a bevacizumabe (VAN CUTSEM et al. 2012).

1.2 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

A avaliação de resposta dos tumores sólidos tratados com quimioterapia tem sido baseada nos critérios do RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), que é uma avaliação objetiva da alteração nas dimensões das lesões tumorais alvos mensuráveis por métodos de imagens convencionais, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) após 3 a 4 ciclos de quimioterapia. É considerada resposta completa (RC) quando há desaparecimento de todas as lesões previamente descritas; resposta parcial (RP), quando há redução de 30% ou mais da soma dos maiores diâmetros das lesões mensuráveis (medida unidimensional da lesão); progressão de doença (PD), quando há aumento de 20% ou mais desta soma; ou doença estável (DE), quando redução menor que 30% ou aumento menor que 20%. Este sistema foi desenvolvido na era pré-terapia alvo molecular, considerando o tratamento com drogas quimioterápicas (THERASSE et al. 2000; EISENHAUER et al. 2009).

Outros parâmetros de avaliação de resposta, que embora isoladamente não determinem mudança terapêutica, mas têm algum valor são a resposta subjetiva, como melhora de sintomas certamente relacionados ao tumor (dor, hiporexia, fadiga) e a melhora de parâmetros bioquímicos (redução de marcadores tumorais, CEA e o CA 19.9). Os estudos clínicos em oncologia buscam, na maioria das vezes, resposta objetiva, que engloba RC, RP e DE ou, algumas vezes, benefício clínico,

que é a redução da atividade tumoral por melhora de sintomas clínicos, que trata-se de um objetivo também a ser buscado nos ensaios clínicos, que pode ser analisado pela anamnese ou através de questionários específicos.

A avaliação de resposta terapêutica utilizando os métodos convencionais, como os critérios de RECIST, tem sido questionada na era das terapias biológicas. Ao contrário dos quimioterápicos citotóxicos que promovem ação direta destruindo a célula tumoral, as drogas que agem como modificadores do interstício, como os anti-angiogênicos, diminuem a atividade tumoral sem produzir regressões significativas das dimensões tumorais. Desta forma, os métodos funcionais que avaliam a atividade metabólica tumoral podem prever com maior efetividade a ação de determinado agente na célula tumoral. A utilização de métodos convencionais (TC ou RMN) nestas situações tem sido criticada e possivelmente sejam inferiores aos métodos funcionais, uma vez que as novas drogas (anticorpos monoclonais), ao contrário dos quimioterápicos, apresentam maior atividade citostática do que citotóxica, produzindo resposta tumoral por diminuição da atividade biológica, na ausência de redução das dimensões das lesões (BURTON 2007; BENJAMIN et al. 2007).

A avaliação de resposta objetiva através do RECIST são limitadas. Mesmo não atingindo resposta objetiva, podemos ter redução biológica da atividade tumoral e benefício clínico da terapia. Redução significativa no tamanho da lesão pode demandar um tempo excessivo para ser detectada ou as lesões podem permanecer do mesmo diâmetro ou aumentar no caso de fibrose/necrose pós quimioterapia e não necessariamente isto indica

ausência de resposta à terapia. Desta maneira, o PET-CT aparece como ferramenta promissora com maior valor preditivo biológico para avaliação de resposta do que estudos anatômicos utilizando TC e RMN.

O ^{18}F Fluor-deoxiglicose – PET (^{18}F FDG-PET-CT) tem sido usado na oncologia para avaliar atividade biológica do tumor. O ^{18}F FDG-PET-CT é uma técnica de imagem que mede o metabolismo da glicose no tumor, baseado na alta taxa de metabolismo de glicose nas células tumorais viáveis em relação a células normais (WAHL et al. 1991; RIGO et al. 1996). Esta técnica avalia as características metabólicas ou funcionais do tumor, enquanto imagens convencionais (TC e RMN) avaliam aspectos anatômicos e morfológicos do tumor: tamanho, forma e densidade (JUWEID e CHESON 2006). O ^{18}F Fluor-deoxiglicose é transportado para as células analogamente à glicose e é convertido em FDG-6-fosfato pela enzima hexoquinase. Assim, a cinética do PET-CT depende da expressão de genes relacionados ao transporte de glicose na célula e genes codificadores de enzima hexoquinase. O metabólito FDG-6-fosfato não é processado na via glicolítica e se acumula na célula tumoral. A intensidade da captação (SUV- *Standard Uptake Value*) é então calculada pela concentração tecidual do radiofármaco (MB/g) dividido pela razão: dose injetada (MB)/peso corpo em gramas (STRAUSS e CONTI 1991; PAUWELS et al. 1998). O SUV é relacionado ao número de células tumorais viáveis e sua capacidade de proliferação (MINN et al.1988). O SUV máximo é calculado em regiões de interesse (ROI), onde a atividade metabólica máxima representaria biologicamente o volume total de tumor. Após a quimioterapia é recomendado que se espere pelo

menos 10 dias antes de realizar o PET-CT para que se exclua flutuações transitórias de captação do ^{18}F -FDG por interferência dos quimioterápicos (SPAEPEN et al. 2003).

A resposta tumoral à terapia-alvo pode ser demonstrada por redução da densidade do tumor e do realce pelo contraste à tomografia computadorizada ou redução da atividade metabólica ao ^{18}F FDG-PET-CT sem no entanto haver redução das dimensões tumorais, como já foi demonstrado em tumores estromais do trato gastrointestinal - GIST (CHOI et al. 2007). Mesmo em outros tumores sólidos tratados com regimes clássicos de quimioterapia, como osteossarcoma, o valor da redução da dimensão tumoral por imagem não tem correlação direta com a resposta à quimioterapia neoadjuvante, sendo o grau histológico de necrose observado na peça operatória o maior indicador de resposta (BACCI et al. 2003).

Assim, o valor do ^{18}F FDG-PET-CT, quantificando a redução da atividade metabólica do tumor, por redução da captação de glicose medida pelo SUV tem sido estudado cada vez mais na avaliação de resposta em tumores sólidos. O seu uso na avaliação precoce como preditor independente de evolução favorável foi utilizado, por exemplo, em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin, em que o ^{18}F FDG-PET-CT foi repetido após 2 ciclos de quimioterapia (de 4 programados). De um total de 77 pacientes, 61 apresentaram negativação do PET-CT precocemente e evoluíram melhor (maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global) do que os que não apresentaram resposta precoce ao ^{18}F FDG-PET-CT (HUTCHINGS et al. 2006). Outros estudos também já demonstraram o papel

do PET-CT na avaliação de resposta à quimioterapia em linfoma não-Hodgkin (HOEKSTRA et al. 1993; MIKHAEEL et al. 2005). Já em pacientes com câncer de mama localmente avançado, recebendo quimioterapia neoadjuvante, o valor da resposta precoce ao 18 FDG-PET-CT foi investigado, e pacientes que persistem com elevada captação no 18 FDG-PET-CT na metade do tratamento (após 9 semanas) evoluem com menor taxa de resposta patológica após a cirurgia, maior risco de recorrência e menor sobrevida global (DUNNWARD et al. 2008).

No câncer colorretal, o 18 FDG-PET-CT não é utilizado em exames de estadiamento de rotina. Ele é indicado para localizar sítios de recorrência em pacientes que apresentam elevação de marcadores tumorais (CEA e/ou CA 19.9) sem alterações aos exames de imagem convencionais, avaliação da extensão da doença antes de ressecção de metástases e avaliação de massa tumoral residual pós tratamento (LIN et al. 2011). Em câncer colorretal metastático, o 18 FDG-PET-CT, comparado às imagens convencionais de TC e RMN, acrescenta informações, mudando estratégia terapêutica em até 20% dos pacientes (SORENSEN et al. 2007; KONG et al. 2008). Além disso, muitos estudos têm utilizado PET-CT em câncer retal localmente avançado para mensurar resposta após terapia neoadjuvante (quimioterapia e radioterapia) antes da ressecção cirúrgica (GUILLEM et al. 2004; CASCINI et al. 2006; MELTON et al. 2007).

Ainda no cenário de doença metastática ou recorrente, o 18 FDG-PET-CT se mostrou mais sensível que a TC, promovendo mudança na conduta clínica em até 25% dos pacientes em alguns estudos, evitando laparotomias

desnecessárias para uma doença metastática que se acreditava ser ressecável inicialmente (WHITEFORD et al. 2000; FLAMEN 2002). BRIGGS et al. (2011) demonstraram, numa análise retrospectiva com 102 pacientes portadores de câncer colorretal metastático potencialmente ressecável, que o PET-CT teve um importante papel no estadiamento com acurácia e caracterizando lesões previamente inespecíficas nas imagens convencionais, desta forma auxiliando a triar os pacientes para tratamento adequado. O PET-CT foi concordante com imagens convencionais em 64% dos pacientes, mas em 30% apresentou impacto que modificou a terapêutica, identificando doença oculta extra-hepática, reduzindo taxas de laparotomias sem necessidade, com maior custo-efetividade.

O uso do 18 FDG-PET-CT em câncer colorretal na avaliação de resposta precoce tem sido ainda pouco explorado. Um estudo retrospectivo avaliou a resposta metabólica pelo 18 FDG-PET-CT após 4 ciclos de quimioterapia com irinotecano associado a bevacizumabe em pacientes com câncer colorretal metastático para fígado. Foram identificadas 17 lesões mensuráveis em 7 pacientes e observada resposta completa em 58% pelo 18 FDG-PET-CT e em 23% à TC. O PET-CT foi preditor de resposta patológica em 70% dos pacientes, comparado a 35% quando avaliados apenas por TC (GOSHEN et al. 2006).

Alguns estudos têm indicado que a avaliação funcional do tumor pelo PET-CT pode ser precocemente um indicativo do efeito das drogas anti-neoplásicas, antes de qualquer mudança no tamanho das lesões-alvo. O objetivo desta avaliação precoce seria permitir ajustar os esquemas de

quimioterapia de acordo com a resposta, reduzindo toxicidade e custo excessivo em prosseguir com terapia que se mostra ineficaz. Um estudo avaliou resposta à quimioterapia com PET-CT em pacientes com câncer colorretal metastático recidivado, mostrando que o PET-CT é uma modalidade útil em diferenciar respondedores e não-respondedores (SHAMIM et al. 2011). Foram incluídos 32 pacientes e o 18 FDG-PET-CT foi realizado antes do início do tratamento e 4-6 semanas após o último ciclo de quimioterapia (receberam FOLFOX ou FOLFIRI por 6-12 ciclos, sem inclusão de anticorpo monoclonal). Esse estudo utilizou critérios do *Positron Emission Tomography Response in Solid Tumors* (PERCIST), onde a resposta é considerada quando há queda de SUV de pelo menos 30% da lesão mais captante antes e após o tratamento, não sendo necessariamente a mesma lesão (WAHL et al. 2009). Outro estudo que utilizou PET-CT seriado para avaliar resposta à quimioterapia preconizou PET-CT precoce, após 14 dias do 1º ciclo de quimioterapia em pacientes com câncer colorretal metastático e, diferente do estudo comentado anteriormente, utilizou delta SUV de acordo com critérios do EORTC. Foram estudados 41 pacientes tratados com esquemas de quimioterapia FOLFIRI, FOLFOX ou capecitabina, com ou sem anticorpo monoclonal. Este estudo mostrou uma associação significativa entre resposta metabólica e sobrevida global, e uma tendência a associação entre resposta metabólica e sobrevida livre de progressão (HENDLISZ et al. 2012). Diferentemente, BYSTROM et al. (2009) não demonstraram relação de resposta ao PET-CT com evolução. O PET-CT foi realizado após 2 ciclos de quimioterapia baseada em irinotecano

e sem adição de anticorpo monoclonal. Não houve correlação entre resposta metabólica e tempo para progressão ou sobrevida global. Um estudo positivo neste contexto avaliou resposta metabólica com PET-CT basal e após 2 meses de quimioterapia em 50 pacientes. Houve maior taxa de óbito nos pacientes considerados não-respondedores (DE GEUS-OEI et al. 2008). No entanto, estudos prospectivos e randomizados com esquemas de quimioterapia incluindo anticorpo monoclonal, que é o tratamento padrão nos dias atuais, para validar o papel do 18 FDG-PET-CT neste contexto ainda são escassos. Um estudo que avaliou 19 pacientes tratados com FOLFIRI ou FOLFOX e bevacizumabe utilizou avaliação com 18 FDG-PET-CT após o 5º ciclo, além de ressonância magnética com difusão, e mostrou que os métodos são independentes em termos de informações adicionais aos exames convencionais. Quanto ao 18 FDG-PET-CT, a resposta metabólica completa é associada a uma maior sobrevida livre de progressão (SLP), assim como um SUV alto se associa a uma pior SLP (DE BRUYNE et al. 2012).

Outro ponto em questão é falta uniformidade nos critérios de resposta pelo PET-CT, devido à heterogeneidade de interpretação e as intervenções clínicas aplicadas em diferentes estudos. São necessários estudos mais robustos para definir melhor o nível ponto de corte para definição de resposta. A resposta tumoral avaliada pelo PET-CT é um contínuo e uma variável dependente do tempo. O EORTC considera resposta metabólica parcial redução de pelo menos 25% no valor do SUV após mais de 1 ciclo de quimioterapia ou redução de 15-25% após 1 ciclo. É considerada

progressão metabólica quando há aumento maior que 25% no SUV da região tumoral no exame basal (YOUNG et al. 1999; BUVAT et al. 2012).

Há grande entusiasmo atual com as terapias biológicas (anti-VEGF e anti- EGFR), no entanto há necessidade de cautela quanto à repercussão destas medicações nos tecidos normais a longo prazo, sendo importante identificar subpopulação de pacientes que realmente teriam benefício ao uso destes agentes. Há interesse no uso do ¹⁸ FDG-PET-CT, além do estadiamento, para prever resposta tumoral à terapia. Já foi demonstrada a relação entre a mudança do SUV e a evolução de pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia. Assim, a avaliação metabólica tumoral pós-terapia com agentes citotóxicos combinados a anticorpos monoclonais poderia diferenciar entre respondedores e não respondedores mais precocemente do que a resposta objetiva pelos métodos convencionais, e permitir troca de terapia antes de detectar progressão pelos métodos convencionais de imagem.

No futuro estes achados podem permitir que pacientes respondedores continuem a terapia combinada e os não respondedores mudem a terapia, prevenindo toxicidade e reduzindo custo de uma terapia ineficaz, sem afetar negativamente a sobrevida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar a resposta precoce observada ao ¹⁸ FDG-PET-CT após 2 ciclos de quimioterapia e sua relação com a sobrevida livre de progressão de pacientes com câncer colorretal metastático tratados com quimioterapia de primeira linha combinada a anticorpo monoclonal

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar a resposta precoce observada ao ¹⁸ FDG-PET-CT e sua relação com sobrevida global nos pacientes com câncer colorretal metastático tratados em 1ª linha com quimioterapia combinada a anticorpo monoclonal.

Correlacionar as variáveis clínicas e patológicas com resposta precoce pelo ¹⁸ FDG-PET-CT.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este protocolo consiste em um estudo de coorte prospectivo.

3.2 CASUÍSTICA

Foram convidados a participar do estudo pacientes portadores de câncer colorretal metastático ao diagnóstico ou recidivado atendidos no Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo, no período de março de 2009 a outubro de 2011, em programação de tratamento de 1^a linha para doença metastática com FOLFIRI ou FOLFOX combinado a bevacizumabe ou a cetuximabe. A escolha do anticorpo monoclonal (bevacizumabe ou cetuximabe) dependeu da presença ou não da mutação do *KRAS* (pacientes com *KRAS* mutado receberam bevacizumabe) e da escolha do médico responsável.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram considerados elegíveis os pacientes que obedeceram a todos os seguintes critérios:

- a) Pacientes com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer colorretal metastático ao diagnóstico ou recidivado, sem tratamento sistêmico prévio para doença metastática;
- b) Presença de pelo menos 1 lesão metastática mensurável;
- c) Performance clínica ECOG 0 a 2;
- d) Expectativa de vida maior ou igual 3 meses;
- e) Diagnóstico histológico de adenocarcinoma do tumor primário;
- f) Adequada reserva medula óssea, função renal e hepática:
 - Hemoglobina maior ou igual a 9 g/dL (permitida transfusão para manter neste nível ou acima), contagem de leucócitos maior ou igual a 3.500/mm³, neutrófilos maior ou igual a 1.500/mm³, plaquetas maior ou igual a 100.000/mm³
 - Creatinina sérica menor ou igual a 1,5mg/dL
 - Dosagem de bilirrubinas séricas menor que 1,5 vezes o limite superior da normalidade
 - Transaminases séricas (TGO, TGP) menor que 5 vezes o limite superior da normalidade
 - Fosfatase alcalina (FA) e gamaglutamil transferase (GGT) menor ou igual a 2,5 vezes o limite superior da normalidade
- g) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado
- h) Possibilidade de seguimento adequado do paciente

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que apresentaram um dos seguintes critérios:

- a) Diagnóstico de uma segunda neoplasia nos últimos 5 anos, exceto carcinoma basocelular de pele ou neoplasia de colo uterino;
- b) Tratamento sistêmico prévio para câncer colorretal metastático;
- c) Evidência de coagulopatia ou hemorragias graves nos últimos seis meses;
- d) Acidente Vascular Cerebral nos últimos 6 meses do início da terapia;
- e) Metástases cerebrais não tratadas;
- f) Mulheres com gestação em curso, em fase de amamentação ou em idade fértil sem uso de método contraceptivo;
- g) Doença coronariana instável não tratada (infarto agudo do miocárdio com menos de 1 ano do início da terapia ou angina instável);
- h) Hipertensão arterial sistêmica grave, não controlada por medicações.

3.3 METODOLOGIA

No estudo de DE GEUS-OEI et al. (2008), que avaliou através do PET-CT a resposta à quimioterapia em pacientes com câncer colorretal avançado, foi estimada a probabilidade de sobrevida global, após 12 meses, de 80% para queda de SUV maior que 20% e de 60% para queda de SUV menor que 20%. Assumindo que a diferença permaneça a mesma para os parâmetros a serem analisados neste estudo, erro tipo I=5% ($\alpha=5\%$), poder

do teste de 80% ($\beta=20\%$), estimou-se um número necessário de 43 pacientes para este estudo. Assumindo perda no seguimento, foram recrutados e analisados 36 pacientes no período do estudo.

3.3.1 Avaliação Inicial

Pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram convidados a participar do estudo por um dos médicos oncologistas do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo. O paciente que aceitou o convite retornou à consulta com um dos médicos oncologistas investigadores, com tempo disponível de 45 minutos a 1 hora (este tempo foi estendido se necessário), para os pesquisadores explicarem os procedimentos do estudo, os exames a serem realizados e a sua cronologia, o tratamento proposto e esclarecimento de dúvidas. Foi apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) e o paciente assinou o termo após ter lido e esclarecido suas dúvidas.

No dia em que os pacientes foram convidados a participar do estudo foi recomendado trazer na consulta inicial do estudo todos os resultados dos exames relativos à doença já realizados: TC, RMN, ultra-som, exames laboratoriais de rotina, laudo anátomo-patológico e o material do tumor primário (bloco de parafina e lâminas), para revisão do patologista no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A.C. Camargo. Para os pacientes que não trouxeram os exames no dia da entrevista, foi solicitado que os trouxessem o mais breve possível em outra data marcada pelos pesquisadores.

Durante a consulta inicial, foi colhida a história clínica e realizado exame físico completo, especificando performance clínica, peso, altura, pressão arterial e todos estes dados foram anotados em uma ficha com registro de dados (Anexo 2), assim como resultado de exames laboratoriais e de imagem, que foram arquivados no Departamento de Oncologia Clínica, sob responsabilidade dos pesquisadores.

Após esta primeira consulta, o paciente tinha definido a data do agendamento do PET-CT inicial e tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve (caso o paciente não houvesse feito nos últimos 30 dias) no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo, em data mais precoce possível para não interferir na programação do tratamento oncológico. O fornecimento do 18F-FDG é realizado pelo Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (IPEN) e está sujeito a problemas referentes à produção e transporte, podendo ocorrer mudanças na data e horário do PET-CT previamente marcado. Caso estas alterações ocorressem, os pacientes seriam comunicados imediatamente de possível atraso na data e/ou horário do exame, como já feito na rotina da realização destes exames no setor. Os resultados dos exames de imagem são liberados na forma de laudo descritivo e imagens impressas, podendoser retirados pelos pacientes em 5 dias úteis após a sua realização, conforme já é realizado na rotina do setor. Os exames do paciente (laudos, cópias de exames laboratoriais, ficha de atendimento do estudo) foram arquivados no Departamento de Oncologia Clínica, sob responsabilidade dos médicos pesquisadores.

O paciente também era encaminhado para consulta com o cirurgião vascular para implantação de um cateter venoso central permanente (*port-a-cath*), que é uma cirurgia de pequeno porte realizada em Centro Cirúrgico do Hospital sob anestesia e com alta hospitalar prevista para o mesmo dia. Todos os pacientes que fazem quimioterapia com esquemas infusionais, como são os usados para câncer colorretal, são submetidos à colocação de um cateter venoso central. Isto é padrão na instituição, portanto o paciente seria submetido a este procedimento mesmo fora do estudo clínico.

Foram solicitados também na primeira consulta exames laboratoriais a serem realizados no laboratório do hospital e que compreenderam: dosagem sérica de marcadores tumorais (CEA e CA 19.9), hemograma completo, bioquímica hepática (transaminases, fosfatase alcalina e gamaglutamil transferase, bilirrubinas totais e frações) e bioquímica renal (uréia e creatinina), eletrólitos séricos (sódio, potássio, magnésio e cálcio iônico) e urina tipo I.

O intervalo entre esta primeira consulta e o início do tratamento não deveria ultrapassar 4 semanas. O paciente retornava com estes resultados numa 2ª consulta agendada, quando eram marcados o primeiro ciclo de quimioterapia e consulta e exames de retorno (antes do 2º ciclo).

3.3.2 Plano Terapêutico

- **FOLFIRI ou FOLFOX6 + bevacizumabe ou cetuximabe**

Os pacientes deveriam comparecer ao setor de quimioterapia do hospital na data agendada para cada ciclo, sendo atendidos pela equipe de enfermagem do setor e dirigidos às salas de quimioterapia. Foi puncionado o acesso venoso central (*port-a-cath*), previamente colocado por um cirurgião vascular, e iniciadas medicações pré quimioterapia: solução de cloreto de sódio a 0.9% com ondansetrona (anti-emético), dexametasona (efeito anti-emético e anti-alérgico), solução de cloreto de sódio a 0.9% com atropina 0,25mg (pré-irinotecano), solução de cloreto de sódio a 0.9% com difenidramina (anti-alérgico), antes da infusão dos anticorpos (bevacizumabe ou cetuximabe). Os pacientes então receberam esquema de quimioterapia que poderia ser: FOLFIRI ou FOLFOX-6, associado ao bevacizumabe 5mg/Kg ou ao cetuximabe na dose de 400mg/m² na 1ª semana, seguido de infusões subsequentes de 250mg/m²/semana ou 500mg/m² a cada 15 dias. O esquema FOLFIRI emprega as seguintes doses: 5 fluorouracil 400mg/m² em bolus no 1º dia (D1), leucovorin 200mg/m² no D1 em 2 horas, irinotecano 180mg/m² em infusão de 90 minutos no D1 e 5 fluorouracil 2400mg/m² em infusão contínua de 46 horas. O esquema FOLFOX6 emprega: oxaliplatina 85mg/m² D1, 5- fluorouracil 400mg/m² em bolus no D1, leucovorin 200mg/m² no D1 em 2 horas e 5 fluorouracil 2400mg/m² em infusão contínua de 46 horas.

O bevacizumabe foi administrado em solução de cloreto de sódio a 0.9% em infusão intravenosa de 90 minutos na 1ª dose, e em 30 a 60

minutos nas demais doses. O irinotecano foi administrado em solução de cloreto de sódio a 0.9%, em infusão de 90 minutos, seguido pelo leucovorin. A oxaliplatina era diluída em solução de glicose 5% e infundida em 2 horas.

O 5FU, diluído em solução de cloreto de sódio a 0.9%, foi administrado em bolus (dose de 400mg/m²) e em infusão de 46 horas, em infusor portátil, que era retirado no terceiro dia de cada ciclo, pela equipe de enfermagem do setor de quimioterapia, com horário agendado.

O cetuximabe foi administrado, diluído em solução de cloreto de sódio a 0.9%, em 60 minutos, na dose de 400mg/m² na 1ª semana, seguido de infusões subsequentes de 250mg/m²/semana ou 500mg/m², a cada 2 semanas, a critério do oncologista investigador.

As medicações foram preparadas por farmacêutico especializado e administradas pela equipe de enfermagem do Setor de Quimioterapia do Hospital A.C. Camargo, conforme rotina da instituição.

Os ciclos de quimioterapia (FOLFIRI ou FOLFOX), assim como o bevacizumabe eram repetidos a cada 2 semanas, conforme descrito originalmente, por um total de 12 ciclos ou menos, conforme a resposta: se a doença se tornasse ressecável cirurgicamente, houvesse progressão de doença ou toxicidade limitante. O cetuximabe, a princípio, era administrado semanalmente ou a cada 2 semanas, seguindo as doses descritas acima.

Pacientes com resposta parcial, com lesão única ou poucas lesões passíveis de ressecção cirúrgica, foram referenciados para equipe de cirurgia, sendo interrompida a terapia e a continuação deste esquema ou de outro, dependendo do julgamento médico após resultado da cirurgia. Nos

pacientes, em que a cirurgia para ressecção da doença metastática se tornou factível, o bevacizumabe, se em uso, foi interrompido 6 semanas antes e a quimioterapia 4 semanas antes da data da cirurgia.

Modificações de dose do protocolo foram feitas de acordo com o julgamento dos investigadores a partir do grau de toxicidade individual de cada paciente.

- **Medidas de Suporte**

Foi entregue ao paciente na consulta uma receita com as medicações a serem tomadas para manejo dos efeitos colaterais da quimioterapia e orientado a comparecer ao pronto-socorro do Hospital A.C. Camargo caso apresentasse febre (temperatura maior que 37,7⁰C) ou qualquer outro sintoma mais relevante.

Os manejos dos principais eventos adversos da quimioterapia foram efetivados conforme condutas padronizadas pelo setor e estão descritos abaixo:

- **Náuseas e Vômitos**

Medidas de suporte para profilaxia de náuseas e vômitos foram realizadas inicialmente com antagonistas serotoninérgicos (ondansetrona) e corticosteróides, assim como metoclopramida e dimedrinato, se necessários. O uso de aprepitanto ou outras drogas (haloperidol, lorazepam) foram indicados em situações específicas (náuseas e vômitos não controlados com esquema habitual).

- **Diarréia**

Para controle de diarréia foi indicado a loperamida.

Foi administrada, antes da infusão de irinotecano, a atropina na dose de 0,25mg para diminuir incidência de efeito colinérgico precoce desta droga, como a diarréia, por exemplo.

- **Neutropenia**

Foi usada Filgrastima (G-CSF - Fator estimulador de colônia de granulócitos) conforme julgamento dos investigadores. Nos casos de neutropenia prolongada ou ocorrência de neutropenia febril, foi indicado para ciclos subsequentes de quimioterapia.

- **Reações de hipersensibilidade**

Foi administrada pré-infusão de anticorpos, difenidramina na dose 25mg e dexametasona 10mg.

3.3.3 Avaliação de resposta por PET- CT

Foi realizado um PET-CT antes do início do tratamento e outro imediatamente antes do 3º ciclo de quimioterapia, entre o 25º e o 30º dia do início do tratamento. Foi também realizado PET-CT após o 12º ciclo (180 dias de tratamento) para os pacientes que concluíram 12 ciclos da 1ª linha de quimioterapia.

As imagens de PET-CT foram avaliadas, independentemente, por dois médicos nucleares experientes e titulares do Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo. Os critérios para a interpretação dos estudos de PET-CT incluíam áreas de concentração anômala do ¹⁸FDG e as análises

foram qualitativa (visual) e quantitativa (através da medida dos valores de concentração padrão do ^{18}F FDG ou SUV nas áreas anômalas encontradas).

As informações dos laudos foram anexadas à ficha de dados dos pacientes no Departamento de Oncologia Clínica. Foi avaliada redução de atividade metabólica pelo PET-CT (mensuração da queda do SUV) entre o 1º e o 2º exame. De acordo com a variação de SUV no PET-CT, os pacientes foram classificados como: R- respondedores (queda de SUV $\geq$ 25%) e NR- não-respondedores (doença estável ou progressão de doença).

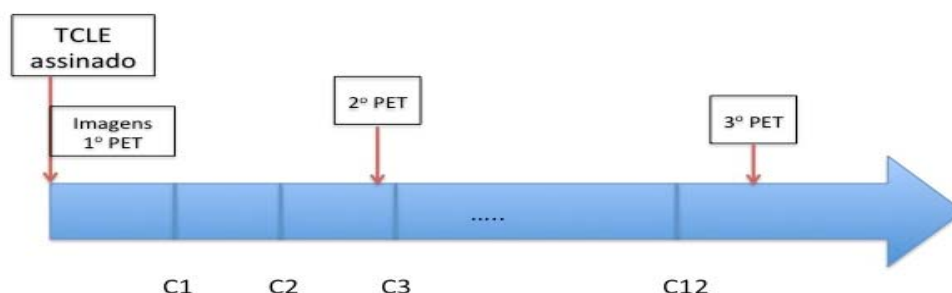


Figura 1 - Cronograma de realização do PET-CT

Todos os exames de PET-CT foram realizados no setor de Medicina Nuclear do Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo e sempre interpretados pelos mesmos especialistas envolvidos.

Os exames foram realizados no equipamento PET-CT GEMINI Philips. Para a realização do exame, os pacientes estavam em jejum de 6 horas do horário marcado previamente para o exame. Os pacientes foram encaminhados ao setor de Medicina Nuclear, e neste setor, sendo

recepcionados pela auxiliar de enfermagem do setor, como é feito na rotina deste exame, e colocado em repouso em leito em uma sala específica.

A auxiliar de enfermagem realizava, inicialmente, a punção digital do paciente com agulha de insulina 0,45x13 para a obtenção de gota de sangue para verificação da glicemia capilar em aparelho já presente no setor para esta finalidade da marca *Medisense Optium*. Nos casos em que a glicemia estivesse abaixo de 200 mg/dL, a mesma auxiliar de enfermagem realizava a punção venosa do paciente, de preferência em membro superior, com escalpe 25 que era sorolizada com seringa de 10 ml com agulha 30x8 contendo soro fisiológico a 0,9%, preparando o acesso venoso para aplicação do 18F-FDG. Os procedimentos descritos e realizados pela auxiliar de enfermagem são realizados rotineiramente com total assepsia e previamente explicados ao paciente antes da sua realização. Os pacientes foram informados que estes procedimentos envolvem pequena sensação de dor e que, embora raramente e nunca tenha sido documentado no setor, podem se associar com possível infecção após punção venosa. O risco desta complicação ocorrer é o mesmo de qualquer outro procedimento semelhante. Após o paciente estar com o acesso venoso devidamente preparado a injeção venosa do 18F-FDG era feita por biomédicas que já realizam este procedimento no setor. Após o término da injeção venosa do 18F-FDG, o acesso venoso com escalpe previamente puncionado é retirado do paciente seguindo o processo de descarte da rotina. Ressalta-se que existe o risco de extravasamento dérmico da injeção do material, porém,

este é minimizado já que utiliza acesso venoso com escalpe que permite melhor avaliação se o material está fluindo pela veia.

Os pacientes foram orientados a reduzir atividade física e a falar menos antes e após a injeção do 18F-FDG e orientados a se alimentarem após a injeção.

A obtenção das imagens do PET-CT foi feita cerca de 90 minutos após a injeção venosa do 18F-FDG e a duração do exame desde a aquisição das imagens até a verificação da qualidade das mesmas era de cerca de 50 minutos a 1 hora. Portanto, os pacientes, a partir da admissão no setor para a realização do exame, deveriam dispor de pelo menos 3 horas, levando-se em conta as limitações já citadas anteriormente quanto ao fornecimento do material pelo IPEN. Aos pacientes que rotineiramente realizam este exame no setor já é comunicado durante o agendamento que se trata de exame de realização demorada e que devem reservar meio período do seu dia para este propósito. Ressalto, ainda, que este período de permanência prolongado do paciente no setor para a realização dos exames de PET-CT não tem sido considerado problema e é o que ocorre em outros serviços que também realizam os exames de PET-CT.

O exame inicia-se pela aquisição da CT sem contraste seguida pela obtenção da imagem do PET, englobando desde o segmento cefálico até, aproximadamente, o terço médio das coxas.

Os pacientes são posicionados durante a obtenção das imagens de PET e CT com os braços para baixo, como é realizado de rotina no setor.

As imagens obtidas dos exames de cada paciente são arquivadas no setor de Medicina Nuclear em discos compactos, conforme rotina do setor.

- **Análise do PET-CT**

As avaliações de resposta pelo PET foram feitas por um médico nuclear sem conhecimento da evolução clínica e da resposta por imagens convencionais. Nos pacientes com múltiplas lesões metastáticas, foram selecionadas, aleatoriamente, 3 a 5 lesões hipercaptantes ao PET-CT. Nos pacientes com até 3 lesões hipercaptantes ao PET-CT, todas foram avaliadas. Foram utilizados critérios de resposta ao PET-CT de acordo com os critérios do EORTC (YOUNG et al. 1999).

O PET-CT foi realizado de forma seriada, sendo um basal (antes do início da quimioterapia) e outro após o segundo ciclo de quimioterapia e a definição de respondedores e não respondedores se faz a partir dos valores de delta SUV. Valores negativos correspondem à resposta e valores positivos do delta SUV correspondem à não-resposta à quimioterapia. O SUV fisiológico foi definido como um (1). O delta de SUV é calculado, na maioria dos trabalhos, de acordo com a seguinte equação (HENDLISZ et al. 2012):

$$\Delta \text{ SUV final (\%)} = \frac{100 \times \sum \Delta \text{ SUV das lesões}}{\text{Nº lesões}}$$

Inicialmente foram considerados critérios do EORTC, sendo resposta parcial metabólica (RPM) como diminuição de SUV maior de 25%, progressão de doença (PDM) como aumento de SUV maior que 25% ou aparecimento de novas lesões com captação anômala. Mudanças de SUV entre RPM e PDM foram consideradas como doença estável (YOUNG et al. 1999).

Em decorrência da variação na literatura de qual melhor ponto de corte de delta SUV para diferenciar respondedor de não-respondedor, foi calculado por métodos estatísticos (resíduo de Martingal), o ponto de corte com melhor valor preditivo de evolução favorável na população deste estudo.

Pacientes que apresentaram progressão de doença seguiram tratamento de 2ª linha proposto pelo médico responsável. Informações quanto à sobrevida foram obtidas a cada 3 meses até fechamento do estudo.

3.3.4 Tomografia Computadorizada

Foram realizadas TC tórax, abdome e pelve pré-tratamento e repetidas tomografias computadorizada (TC) das áreas com lesões metastáticas após 6º e 12º ciclos de quimioterapia.

Os exames de TC foram realizados no departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo e avaliados por radiologistas experientes e titulares do Departamento de Imagem deste hospital.

Os exames deveriam apresentar cortes de pelo menos 7 mm e o uso de contrastes venoso e/ou oral quando necessários para a análise. Os critérios para a interpretação dos estudos da CT foram os critérios do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).

Foram selecionadas de 1 a 3 lesões-alvo para avaliação de resposta pelo oncologista clínico. Os critérios de resposta utilizados pelos investigadores seguiram o RECIST. Os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com a resposta pela TC: resposta completa, resposta parcial ou doença estável e progressão de doença. Estas informações foram documentadas nas fichas de atendimento dos pacientes no Departamento Oncologia Clínica.

3.3.5 Avaliação Clínica durante o tratamento

Os pacientes foram avaliados na semana anterior a cada ciclo de quimioterapia (dentro de 5 dias do início), segundo o seguinte roteiro:

- a) Exame físico completo;
- b) Sinais Vitais, ECOG, peso;
- c) Hemograma completo;
- d) Monitoração de doenças concomitantes e suas medicações;
- e) Todas as medicações concomitantes deviam ser reportadas adequadamente, assim como suas indicações.

Os exames de bioquímica renal, eletrólitos séricos, bioquímica hepática e urina tipo I foram repetidos nas avaliações antes dos ciclos ímpares de quimioterapia.

Os marcadores tumorais (CEA e CA 19.9) foram dosados a cada 90 dias (antes do 1º ciclo, após o 6º ciclo e após o 12º ciclo).

Todas estas informações estão reportadas em fichas padronizadas.

3.3.6 Monitoração da Toxicidade e Modificação de dose

Os pacientes foram avaliados na semana anterior a cada ciclo (dentro de 5 dias do início) quanto aos eventos adversos e graduados de acordo com o *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4* (CTCAE) (National Cancer Institute-NCI 2012), sendo anotados nas fichas padronizadas.

Toxicidade maior ou igual a grau 2 resultava em redução de dose da quimioterapia de acordo com julgamento do investigador.

A dose do bevacizumabe não foi modificada por toxicidade. Toxicidade grave graus 3 / 4 como hemorragia, eventos tromboembólicos, hipertensão arterial, proteinúria, perfuração gastrointestinal, complicações de cicatrização de ferida operatória, fístulas ou reações alérgicas graves determinavam interrupção do bevacizumabe. A dose do cetuximabe foi mantida conforme protocolo.

Pacientes com toxicidade inaceitável foram excluídos do protocolo e seguiram tratamento de acordo com conduta do médico responsável.

Mudança do peso acima de 10% do peso inicial indicava modificação da dose da quimioterapia e dos anticorpos (bevacizumabe e cetuximabe).

3.3.7 Seguimento

Os pacientes encerraram o estudo ao completarem 12 ciclos da terapia (quimioterapia combinada a agente biológico) ou quando precisaram mudar de esquema terapêutico por progressão de doença. Após a saída do estudo, os pacientes foram acompanhados pelo médico oncologista do departamento com esquema de terapia e exames de rotina, e foram solicitadas informações para atualização dos dados do estudo, a cada 3 meses, até o finalização do estudo.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) foi definido como o tempo entre a entrada no estudo e a data da primeira progressão. O tempo de sobrevida global (SG) foi definido como o tempo entre a entrada no estudo e morte por qualquer causa. Paciente respondedor foi definido como aquele que tinha resposta parcial ou resposta completa.

As taxas de resposta objetiva pelo PET CT e pela TC (pelos critérios do RECIST) foram correlacionadas com os dados demográficos e laboratoriais através do teste exato de *Fisher* ou do qui-quadrado.

O estimador de Kaplan-Meier e o teste de *log rank* foram utilizados para avaliar a influência das variáveis de interesse nos tempos de sobrevida livre de progressão (SLP) e global (SG).

O valor de ponto de corte para delta SUV foi obtido por meio do gráfico de resíduo Martingal versus o delta SUV, tanto para a SLP quanto

para a SG. Esse gráfico é utilizado para determinar a forma funcional de uma variável contínua no modelo. Desse modo, se a nuvem de pontos no gráfico apresenta uma tendência linear, a variável em questão entra no modelo sem nenhuma transformação. Porém, se o padrão da nuvem de pontos muda ao longo dessa variável, os pontos em que ocorrem essas mudanças são os candidatos a ponto de corte (Figuras 7 e 8). Nessas análises, a variável ressecção R0 de metástases foi utilizada como controle (KLEIN e WU et al. 2004).

3.5 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital A.C. Camargo em março/2009 (n° 1203/09) e foi estabelecido convênio IPEN – Hospital A.C. Camargo para a formalização da doação das doses de ^{18}F FDG, quando pode se iniciar o estudo. Foi preparado TCLE (Anexo 1), consentindo participação no estudo clínico, explicando o não acréscimo de complicações ou prejuízo ao tratamento, além de explicitar a necessidade de método contraceptivo para paciente do sexo feminino em idade fértil, assegurando que não engravidariam durante a terapia

O tratamento quimioterápico proposto, assim como exames laboratoriais, consultas médicas e tomografias computadorizadas foram custeadas pelo plano de saúde do paciente, uma vez que estas etapas seguem a conduta padrão da instituição para tratamento de 1ª linha em câncer colorretal metastático.

Em razão de o PET-CT ainda não fazer parte da rotina de estadiamento e avaliação de resposta do câncer colorretal, foi solicitado ao IPEN o fornecimento das doses de ^{18}F -FDG utilizadas para a realização dos exames como doação e parceria no desenvolvimento da presente pesquisa. Já existe um compromisso estabelecido com a gerência comercial do IPEN, com formalização jurídica através do estabelecimento de um convênio entre o IPEN e Hospital A.C. Camargo.

4 RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 36 pacientes com câncer colorretal metastático, com idade variando de 41 a 74 anos (média de 58,5 anos) (Tabela 1). Cinco pacientes receberam anticorpo monoclonal (bevacizumabe ou cetuximabe) apenas a partir do 2º ciclo de quimioterapia, 1 paciente só iniciou anticorpo monoclonal no 3º ciclo de quimioterapia e 1 paciente entrou no estudo acabou mas não utilizou anticorpo monoclonal no esquema de tratamento por decisão do médico responsável. A análise de sobrevida foi realizada com 34 pacientes, excluindo os 2 pacientes que não receberam anticorpo nos 2 primeiros ciclos de quimioterapia. Foi feito também o controle da covariável ressecção R0 de metástases para cálculo do melhor ponto de corte para delta SUV.

Em um paciente, o segundo PET de avaliação foi realizado após o 3º ciclo de quimioterapia e não após o 2º ciclo, como previsto no protocolo. O seguimento mediano dos pacientes foi de 723 dias, variando de 109 a 1.228 dias.

Com relação aos sítios de doença metastática, 22 pacientes apresentavam doença hepática exclusiva, 1 paciente doença pulmonar exclusiva, 2 pacientes metástases linfonodais exclusivas e 1 paciente metástase pélvica exclusiva. Quatro pacientes apresentavam doença hepática e linfonodal, 1 paciente metástase pulmonar, linfonodal e hepática, 1 paciente com metástase pulmonar e hepática, 1 paciente com metástase

pulmonar e linfonodal, 1 paciente com metástase pulmonar, linfonodal e peritoneal e 1 paciente com metástase peritoneal e pélvica (Tabela 1).

Treze pacientes se submeteram à ressecção cirúrgica completa R0 de metástases, sendo que destes, dez estavam vivos e sem evidência de tumor em atividade ao final do seguimento e três apresentaram progressão de doença.

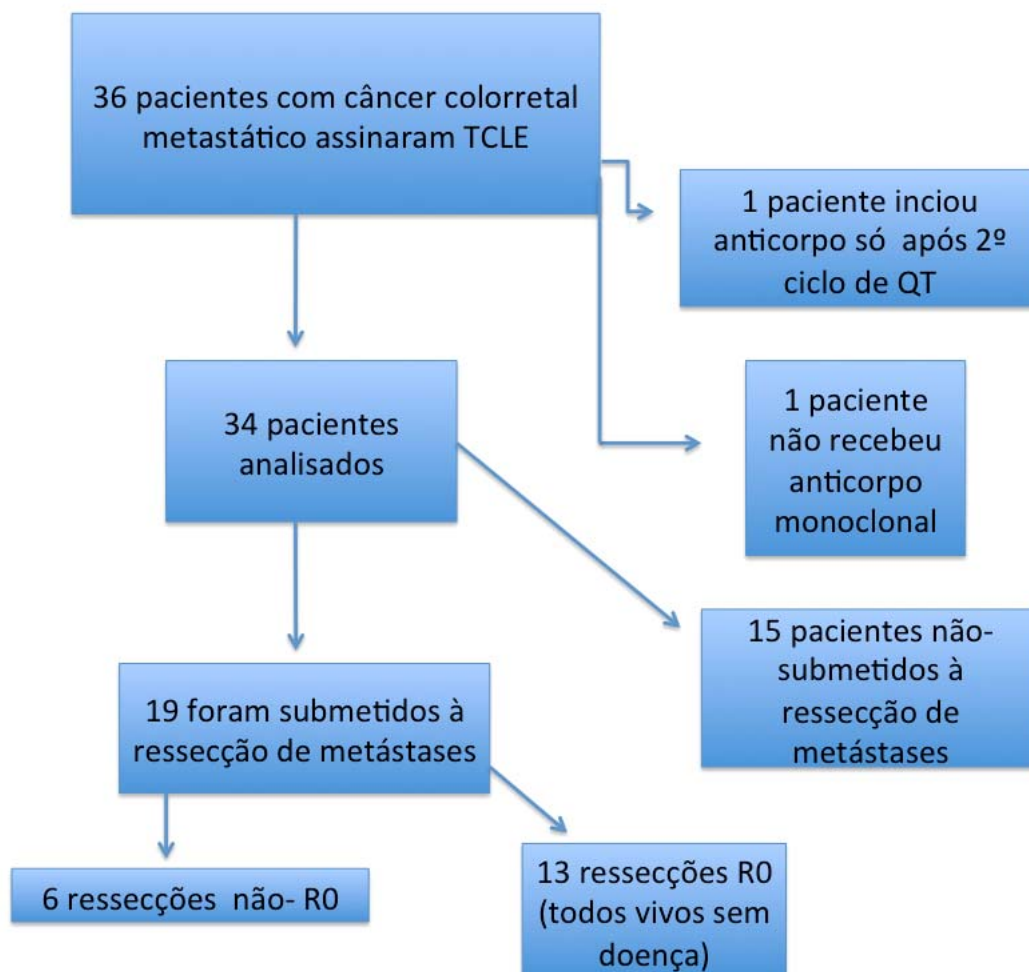


Figura 2 - Fluxograma mostrando inclusão e distribuição de pacientes

Tabela 1 - Características Demográficas dos Pacientes

Características	%	
Idade Mediana	58,5 anos (41-74)	
Sexo		
masculino	19	53
Feminino	17	47
Histologia		
Adenocarcinoma	32	89
Adenocarcinoma Mucinoso	4	11
KRAS		
Selvagem	22	61
Mutado	13	37
Desconhecido	1	2
Esquema de QT		
FOLFIRI	23	64
FOLFOX	13	36
Anticorpo utilizado		
Bevacizumabe	21	59
Cetuximabe	14	39
Nenhum	1	2
Ressecção de Metástases	19	53
Ressecção de Metástases R0	13	36
Localização de Metástases		
Fígado	28	78
Pulmão	5	14
Linfonodos	9	25
Peritônio	2	5
Pelvis	2	5

Os pacientes foram agrupados de acordo com o tipo de resposta em: R (respondedor), se RP ou RC e NR (não-respondedor), se DE ou PD. Foram considerados respondedores 82% dos pacientes e não-respondedores 18%. De acordo com os critérios do EORTC, não houve diferença em relação à SLP entre respondedores e não respondedores (15,5 versus 13,3 meses, $p=0.42$), nem em relação à SG (Figura 3). Houve uma tendência à melhor SLP e SG, sem atingir significância estatística, para os pacientes com ausência de mutação de *KRAS* e subtipo histológico não

mucinoso: SLP em 3 anos para KRAS mutado *versus* não mutado (0% *versus* 11%, $p=0.51$) e Mucinoso *versus* não mucinoso (0% *versus* 8%, $p=0.18$). Sobrevida Global em 3 anos para KRAS mutado *versus* não mutado (50% *versus* 72%, $p=0.3$) e Mucinoso *versus* não mucinoso (50% *versus* 66% $p=0.05$, vide Figuras 4 e 5).

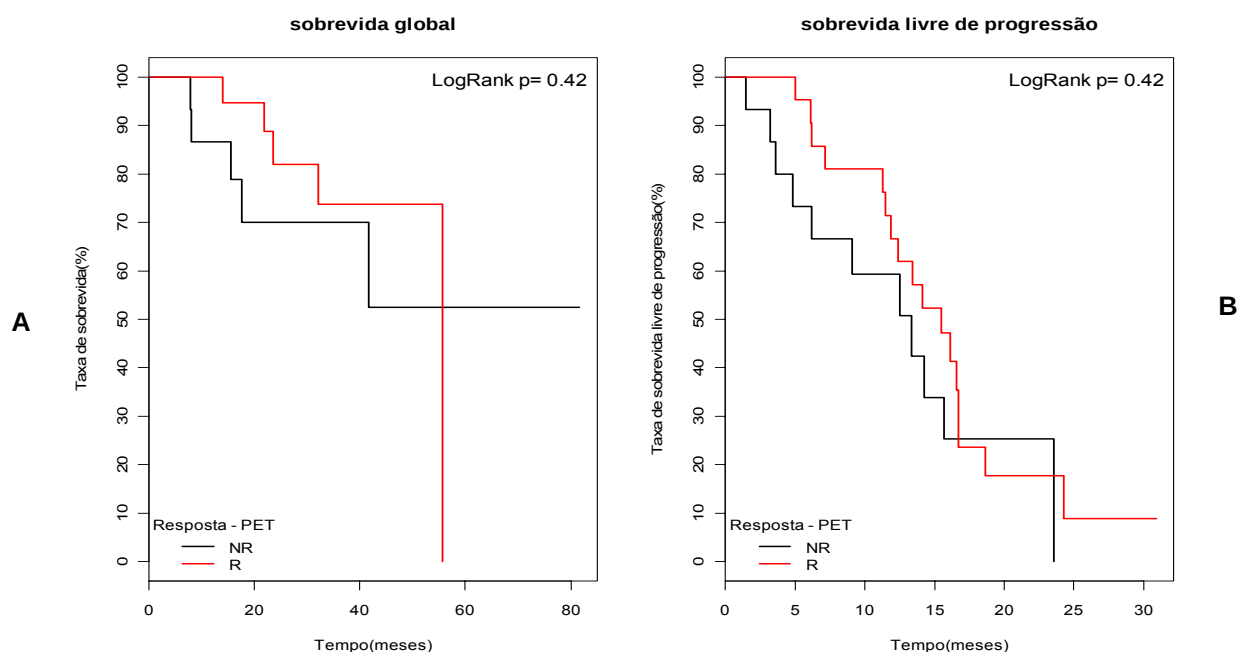


Figura 3 - Curvas de Sobrevida Global (A) e de Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com resposta ao PET-CT pelos critérios do EORTC (delta SUV 25%)

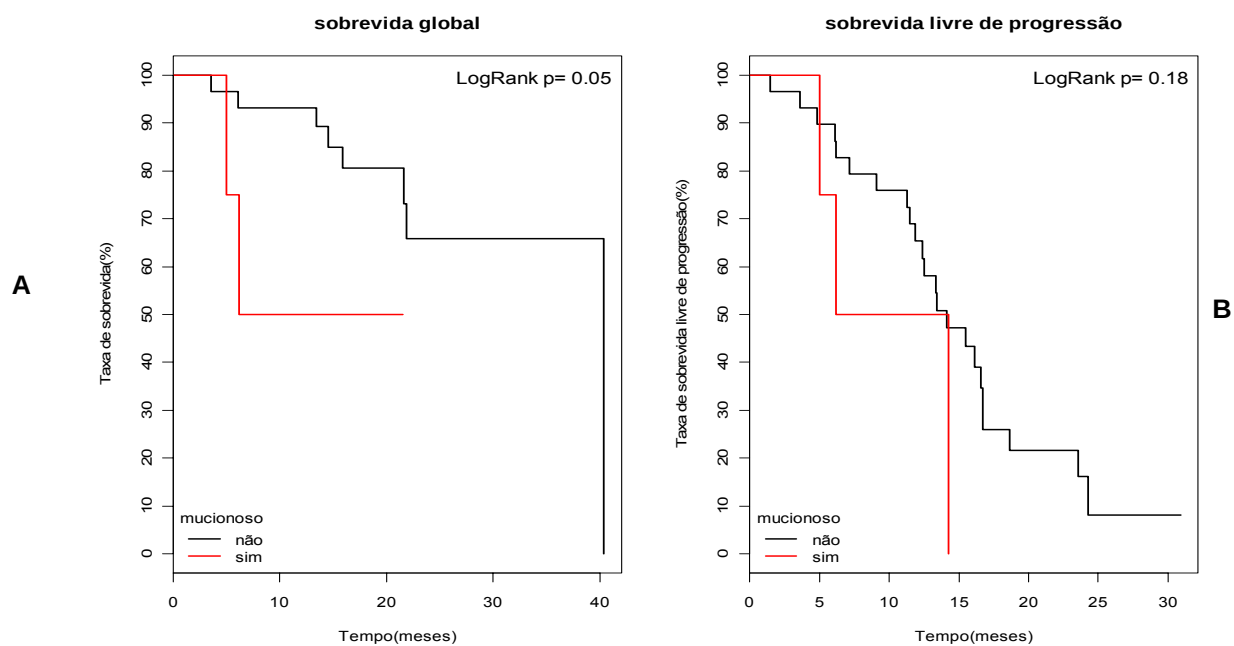


Figura 4 - Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com subtipo mucinoso

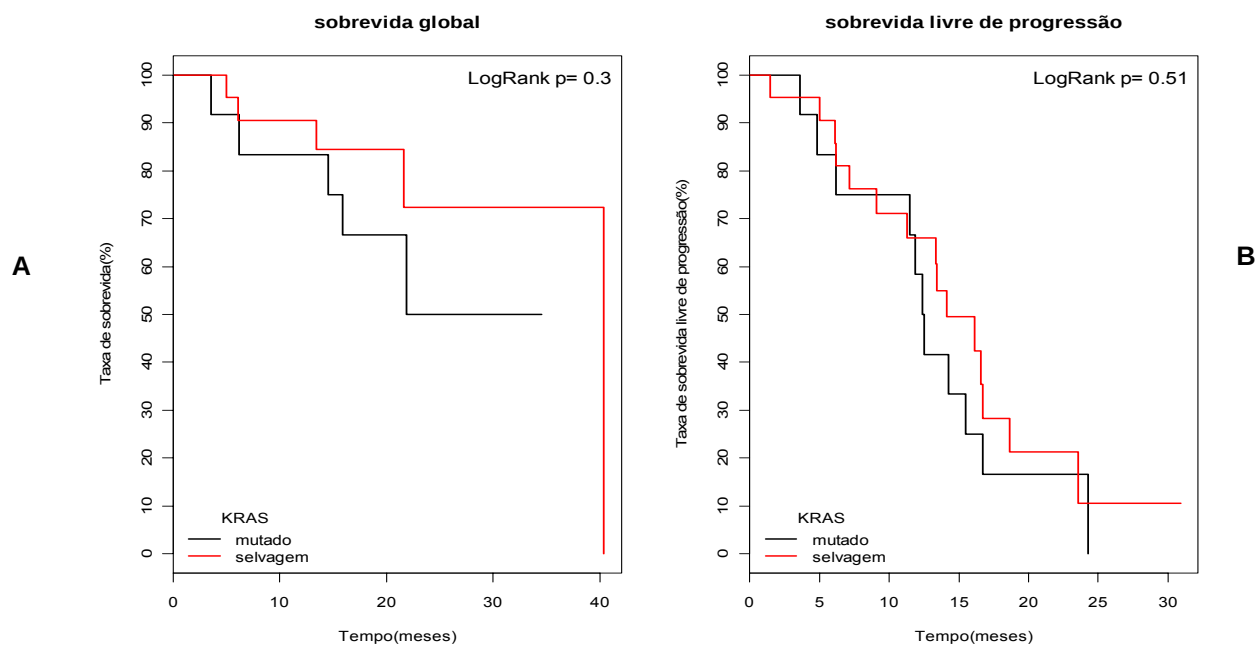


Figura 5 - Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com presença ou não de mutação do KRAS

Das variáveis analisadas (esquema de quimioterapia, tipo de anticorpo utilizado, resposta precoce pelo PET-CT, presença de subtipo mucinoso, mutação de KRAS, ressecção de metástases), a avaliação de resposta ao fim do tratamento, por métodos de imagens convencionais (TC), foi associada à pior SLP (RR=8.12, $p<0.001$) e pior SG (RR=10,81, $p<0.001$) para pacientes não respondedores (Figura 6). Além disso, confirmando-se os dados da literatura, os pacientes que ressecaram as metástases também tiveram maior SLP e SG (vide Tabelas 2 e 3).

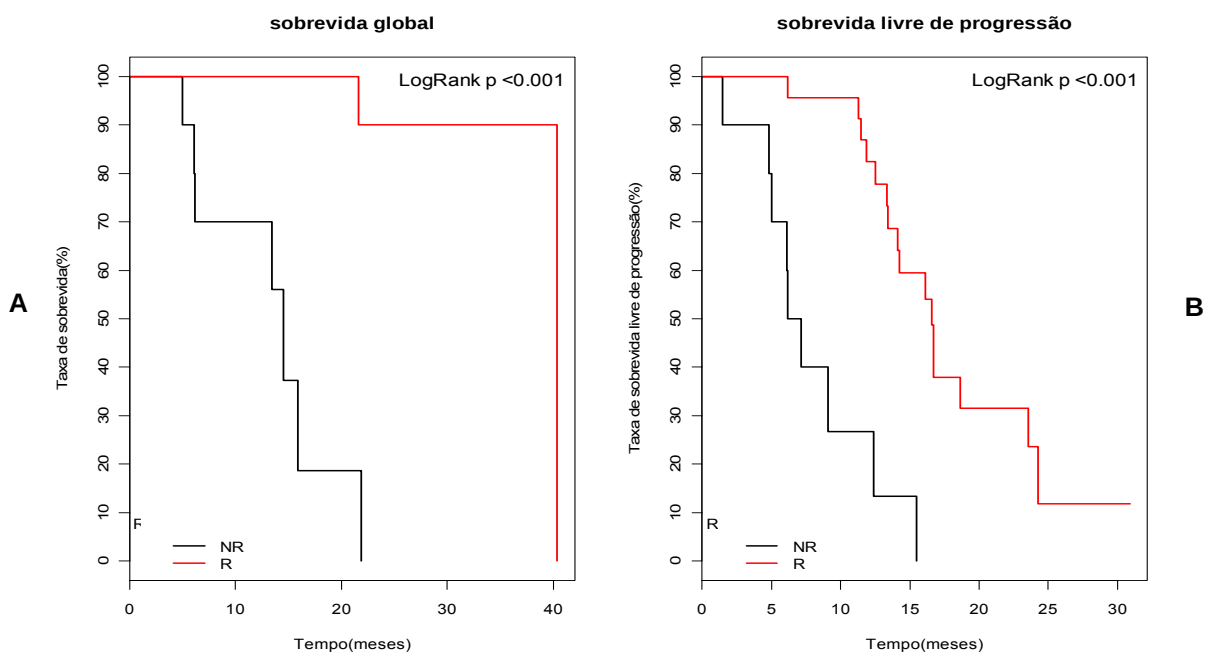


Figura 6 - Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com resposta avaliada pelas imagens convencionais

Tabela 2 - Risco Relativo x Sobrevida Global

Variável	Categoria	n	RR	IC (95%)		p
KRAS	Selvagem	21	1	-		0.3
	Mutado	12	1.98	0.53	7.39	
Mucinoso	Não	29	1	-		0.05
	Sim	4	4.64	0.87	24.82	
Esquema de QT	FOLFOX	11	1	-		0.39
	FOLFIRI	23	1.96	0.41	9.47	
Anticorpo	Cetuximabe	13	1	-		0.97
	Bevacizumabe	21	1.03	0.26	4.13	
Imagens	R	23	1	-		<0.001
Convencionais	NR	10	39.76	4.73	334.29	
Ressecção de	Sim	19	1	-		0.001
Metástase	Não	15	14.09	1.75	113.15	
Ressecção R0	Não	21	1.00	-		0.016
	Sim	13	0.00	0.00	Inf	
Resposta PET (pontos de corte SUV)	≥ 55%	12	1	-		0.48
	entre 55% e 25%	15	0.38	0.07	1.97	
	≤ 25%	7	0.85	0.16	4.44	
Resposta ao PET	R	21	1	-		0.42
critérios EORTC	NR	15	1.68	0.47	5.95	

Tabela 3 - Risco Relativo x Sobrevida Livre de Progressão

Variável	Categoria	n	RR	IC (95%)		p
KRAS	Selvagem	21	1	-		0.51
	Mutado	12	1.30	0.60	2.85	
Mucinoso	Não	29	1	-		0.18
	Sim	4	2.31	0.66	8.11	
Esquema de QT	FOLFOX	11	1	-		0.31
	FOLFIRI	23	1.54	0.67	3.56	
Anticorpo	Bevacizumabe	21	1	-		0.72
	Cetuximabe	13	2.31	0.66	8.11	
Imagens	R	23	1	-		<0.001
Convencionais	NR	10	7.31	2.75	19.45	
Ressecção de	Sim	19	1	-		<0.001
Metástase	Não	15	5.10	2.02	12.89	
Ressecção R0	Sim	13	1.00	-		<0.001
	Não	21	6.87	2.28	20.73	
Resposta PET (queda de SUV)	NR	15	1.37	-		0.78
	entre 60% e 30%	17	1.34	0.53	3.34	
	≤ 30%	9	1.03	0.32	3.29	
Resposta AP PET	R	21	1	-		0.42
Critério EORTC	NR	15	1.37	0.63	2.95	

Quando avaliamos qual o melhor ponto de corte de queda de SUV como valor preditivo de evolução favorável na nossa população, foi encontrado que um ponto de corte mais significativo seria delta de SUV de 25% e 55% para SG e de 30% e 60% para SLP (Figuras 7 e 8). Através destes pontos de corte encontrados para esta população, as curvas de sobrevida não mostraram diferença entre distintos pontos de corte (Figura 9).

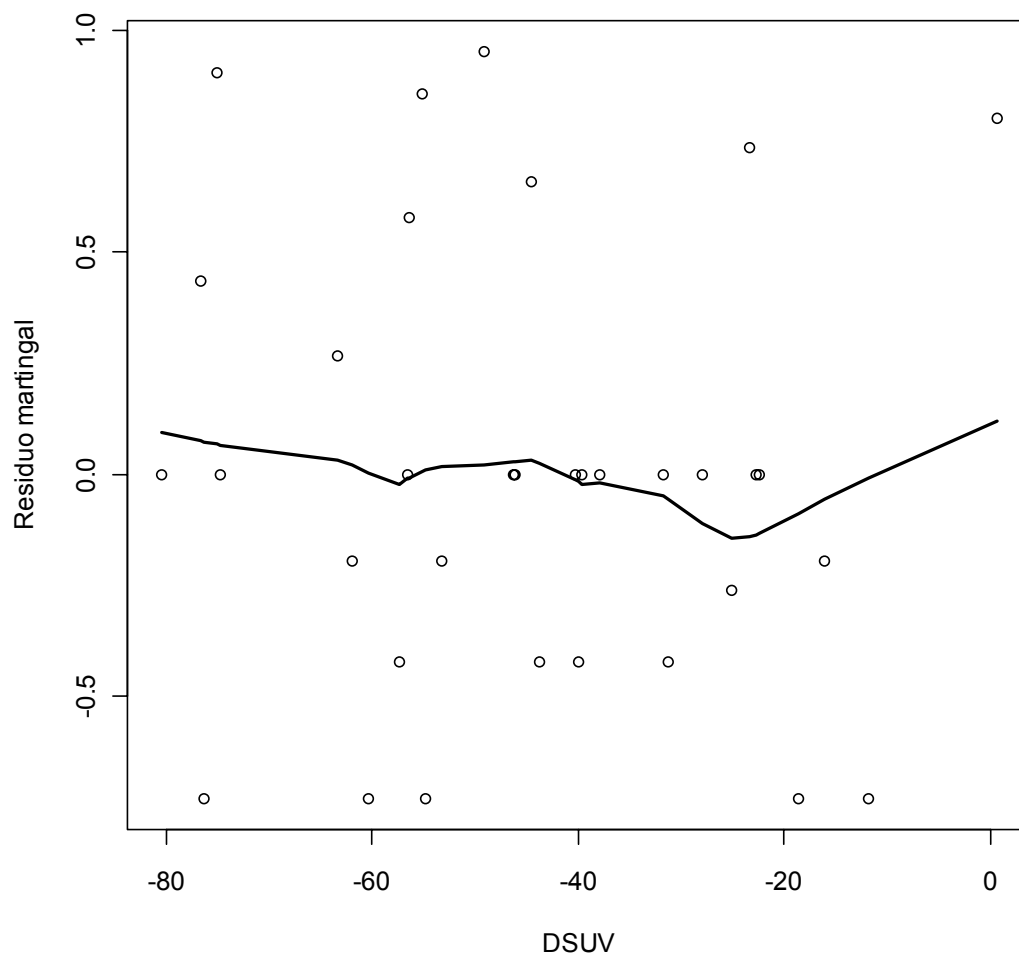


Figura 7 - Sobrevida Global: de acordo com diferentes pontos de corte. O gráfico mostra dois pontos de inflexão, sugerindo prováveis pontos de corte mais relevantes para correlação com sobrevida (-55% e -25%).

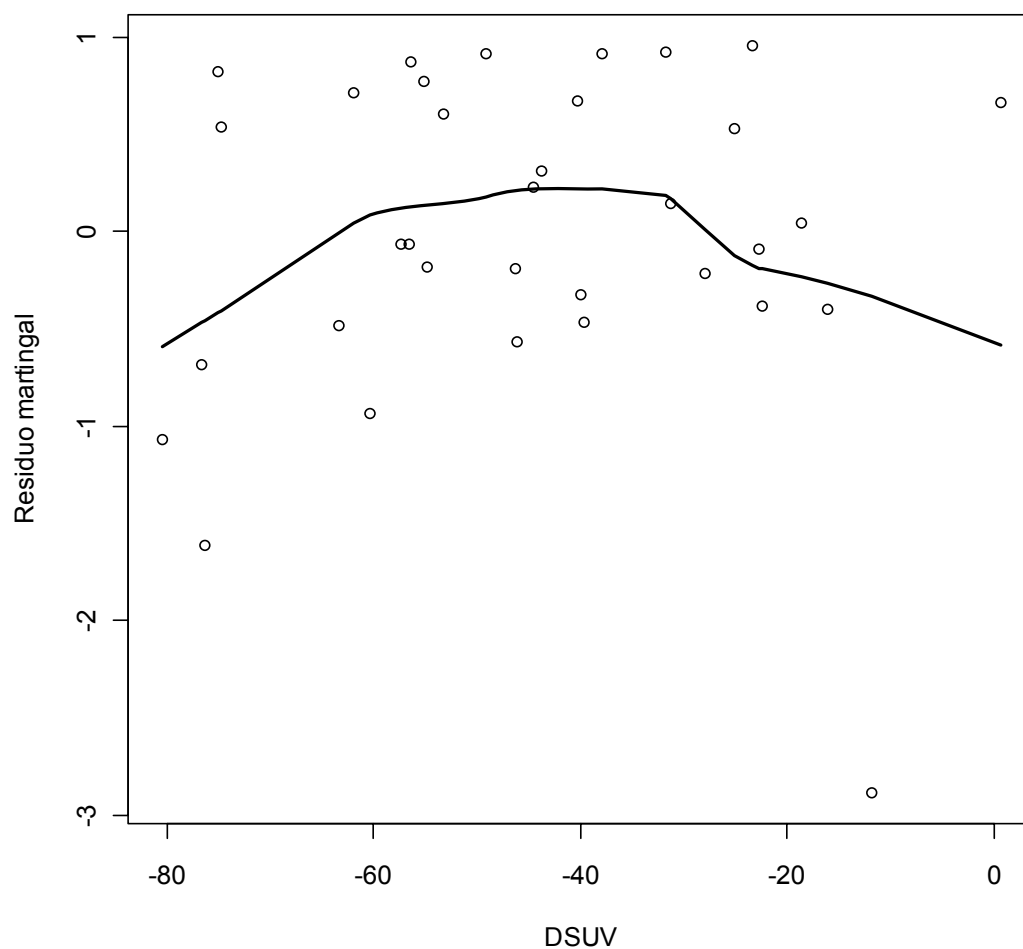


Figura 8 – Sobrevida Livre de Progressão: de acordo com diferentes pontos de corte. O gráfico mostra dois pontos de inflexão, sugerindo prováveis pontos de corte mais relevantes para correlação com sobrevida livre de progressão (-60% e -30%).

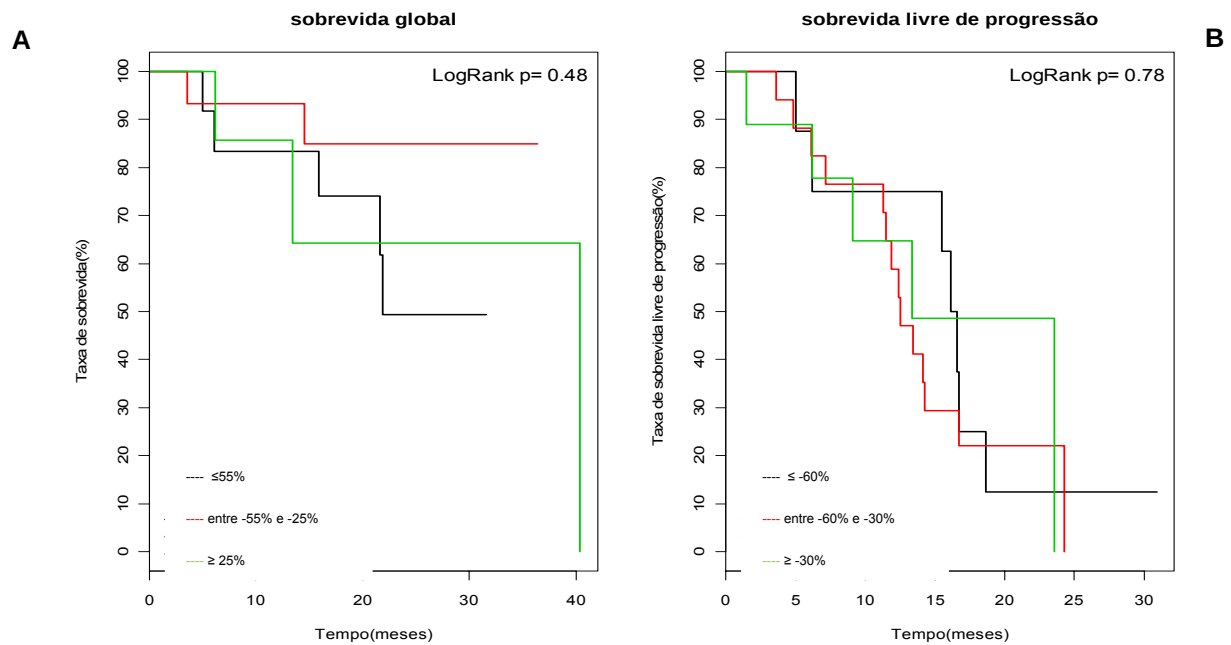


Figura 9 - Curvas de Sobrevida Global (A) e Sobrevida Livre de Progressão (B) de acordo com os diferentes pontos de corte

Tabela 4 - Taxas de Sobrevida Livre de Progressão

Variável	Categoria	n	SLP - 3 anos	Tempo Mediano	p
KRAS	Mutado	12	0%	12.40	0.51
	Selvagem	21	11%	14.14	
Mucinoso	Não	29	8%	14.14	0.18
	Sim	4	0%	10.21	
Esquema de QT	FOLFIRI	23	0%	13.32	0.47
	FOLFOX	11	16%	16.12	
Anticorpo	Bevacizumabe	21	13%	14.14	0.55
	Cetuximabe	13	0%	16.55	
Imagens	NR	10	0%	6.66	<0.001
Convencionais	R	23	12%	16.55	
Ressecção de Metástase	Não	15	0%	9.11	<0.001
	Sim	19	15%	16.71	
Ressecção R0	Não	21	0%	12.4	<0.001
	Sim	13	29%	24.3	
Resposta PET (queda de SUV)	≥ 60%	8	13%	16.33	0.78
	entre 60% e 30%	17	0%	12.53	
	≤ 30%	9	0%	13.32	
Resposta ao PET	NR	15	0%	13.3	0.42
(critérios EORTC)	R	21	9%	15.5	
Pacientes não submetidos	R	4	-	15.3	
à ressecção de metástases	NR	11	-	6.8	0.02

Tabela 5 - Taxas de Sobrevida Global

Variável	Categoria	n	SG - 3 anos	Sobrevida	
				Mediana (meses)	p
KRAS	Mutado	12	50%	21.91	0.3
	Selvagem	21	72%	40.39	
Mucinoso	Não	29	66%	40.39	0.05
	Sim	4	50%	6.18	
Esquema de QT	FOLFIRI	23	66%	40.39	0.39
	FOLFOX	11	50%	21.91	
Anticorpo	Bevacizumabe	21	59%	40.39	0.97
	Cetuximabe	13	76%	NA	
Imagens	NR	10	0%	14.51	<0.001
Convencionais	R	23	90%	40.39	
Ressecção de Metástase	Não	15	28%	21.6	0.001
	Sim	19	94%	NA	
Ressecção R0	Não	6	46%	21.9	0.016
	Sim	13	100%	NA	
Resposta ao PET (queda de SUV)	≥ 55%	12	49%	21.91	0.48
	entre 25% e 55%	15	85%	NA	
	≤ 25%	7	64%	40.39	
Resposta ao PET	NR	21	70%	NA	4.42
(critérios EORTC)	R	15	74%	55.7	
Pacientes na submetidos à	R	4	-	21	0.86
ressecção de metástases	NR	1	-	15	

Como a maioria dos pacientes (55%) foi submetida à ressecção de suas lesões hepáticas, analisamos separadamente o subgrupo de pacientes que não foram operados. É intuitivo que a remoção da lesão alvo metastática influencia de forma dramática no tempo para progressão. Assim, na análise dos 15 pacientes com doença mensurável e utilizando o ponto de corte de delta 60% para SLP, observamos 4 R e 11 NR. A SLP mediana para os pacientes R foi de 15,3 meses *versus* 6,8 para os pacientes NR ($p=0,02$), vide figura 10. A SG destes pacientes não submetidos à ressecção de metástase hepática foi de 21 meses para os R e 15 meses para os NR ($p=0,86$).

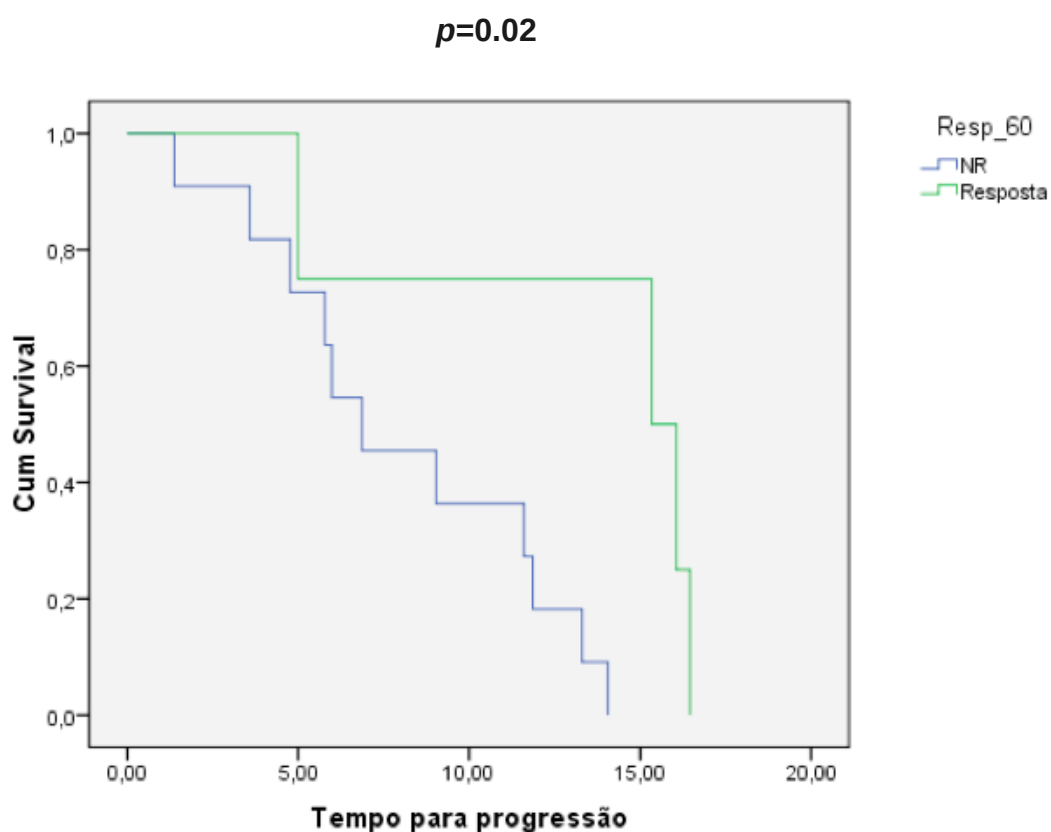


Figura 10 - Curva de Sobrevida Livre de Progressão para os pacientes não submetidos à ressecção de metástase: R e NR

Na Figura 11 apresentamos um exemplo de um paciente respondedor. O paciente apresentava 2 metástases hepáticas, sendo que uma delas apresentou resposta completa e a outra apresentou redução de 32 % no 2^o PET-CT. Este paciente foi submetido à ressecção de metástase hepática após 6-8 ciclos de quimioterapia e obteve uma sobrevida livre de progressão de aproximadamente 20 meses, quando apresentou nova progressão tumoral em fígado, sendo submetido à nova ressecção R0.

Em contrapartida na Figura 12, apresentamos o caso de um paciente que também apresentava metástases em fígado exclusiva, e foi considerado respondedor precoce, semelhante ao do paciente da Figura 11, porém apresentou menor sobrevida livre de progressão.

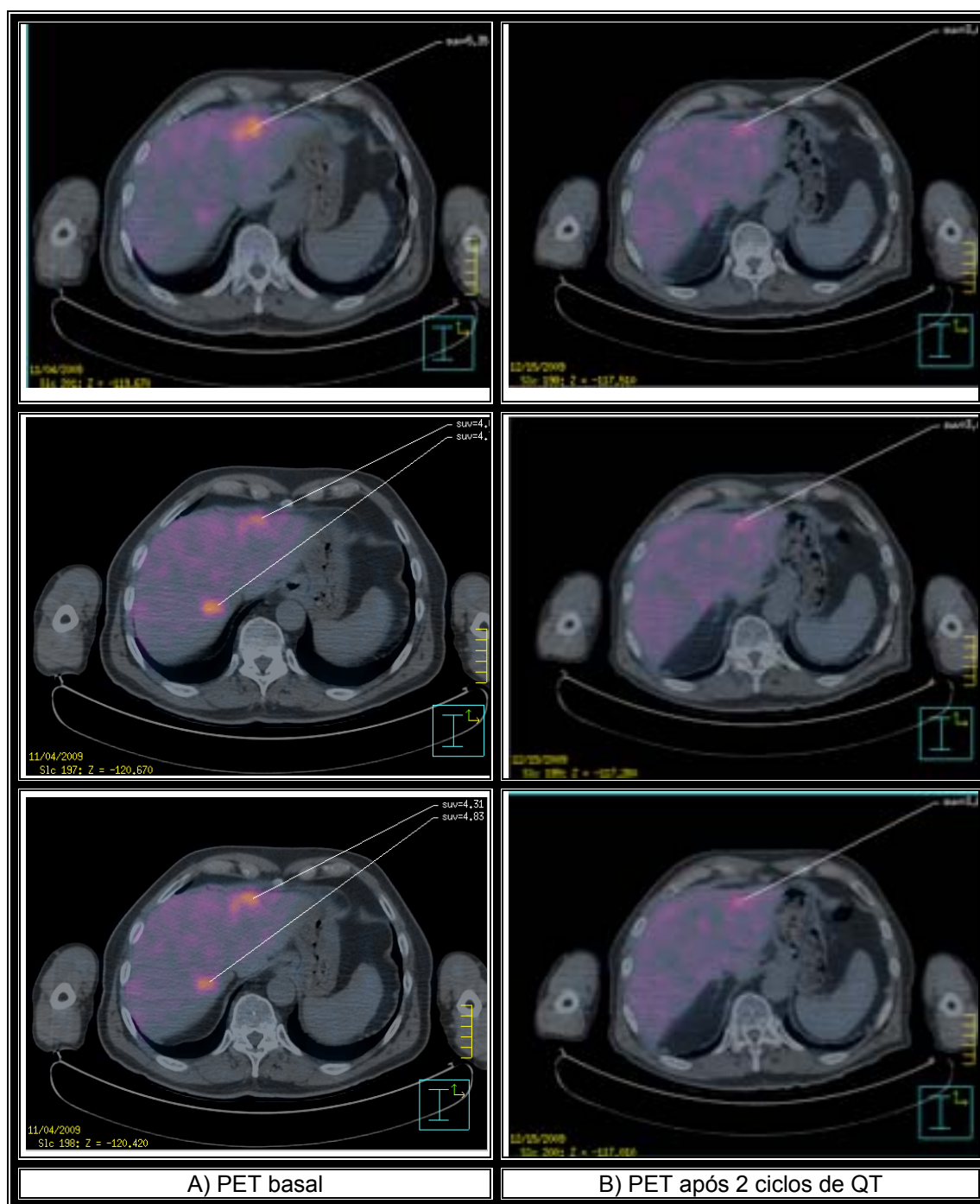


Figura 11 - Paciente respondedor com 2 lesões hepáticas: uma apresentou resposta completa e outra resposta parcial (delta SUV -32%)

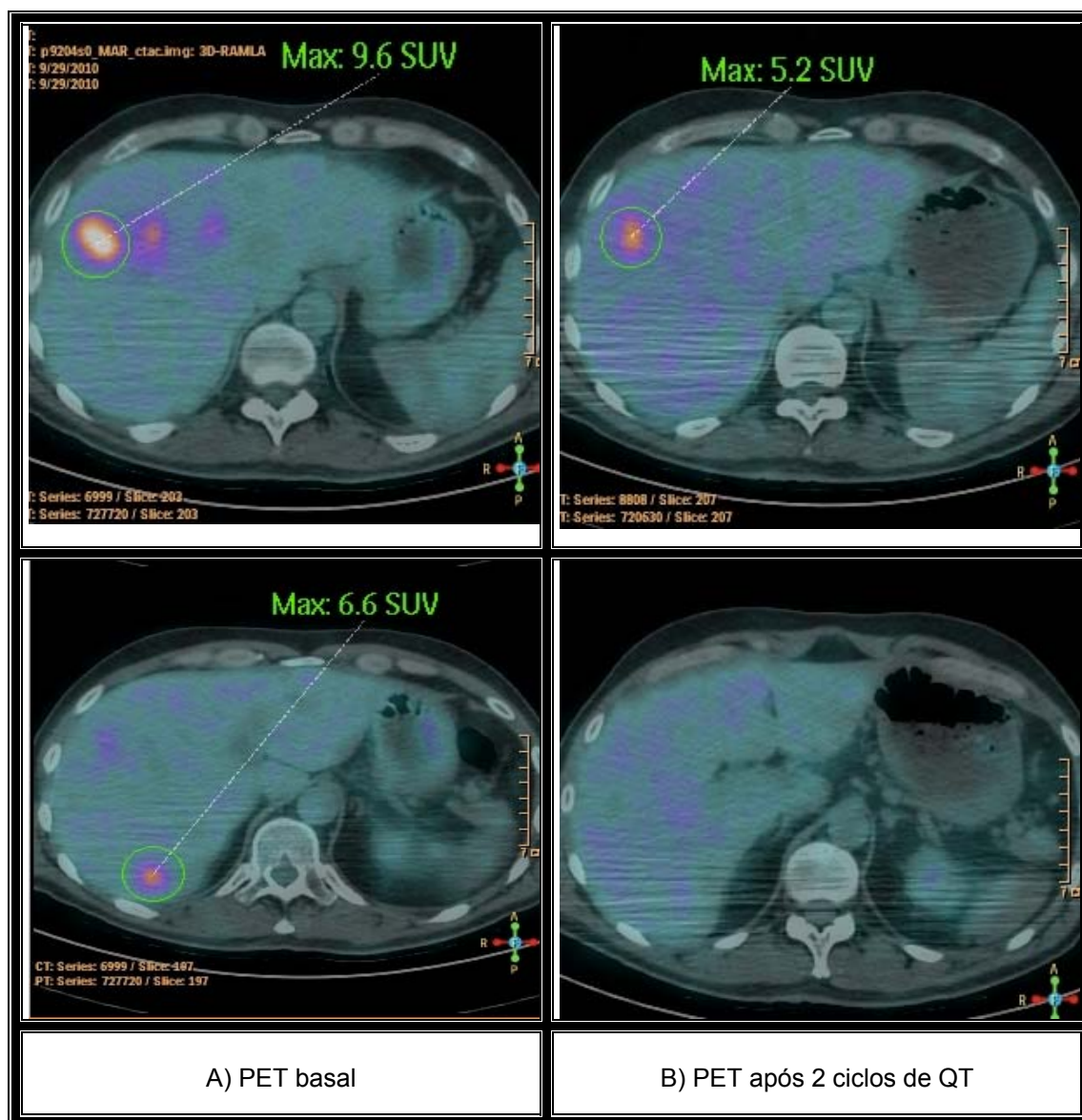


Figura 12 - Paciente respondedor com metástases hepáticas ao PET-CT. Houve desaparecimento de uma das lesões hepáticas e a outra lesão apresentou queda de SUV de 46%.

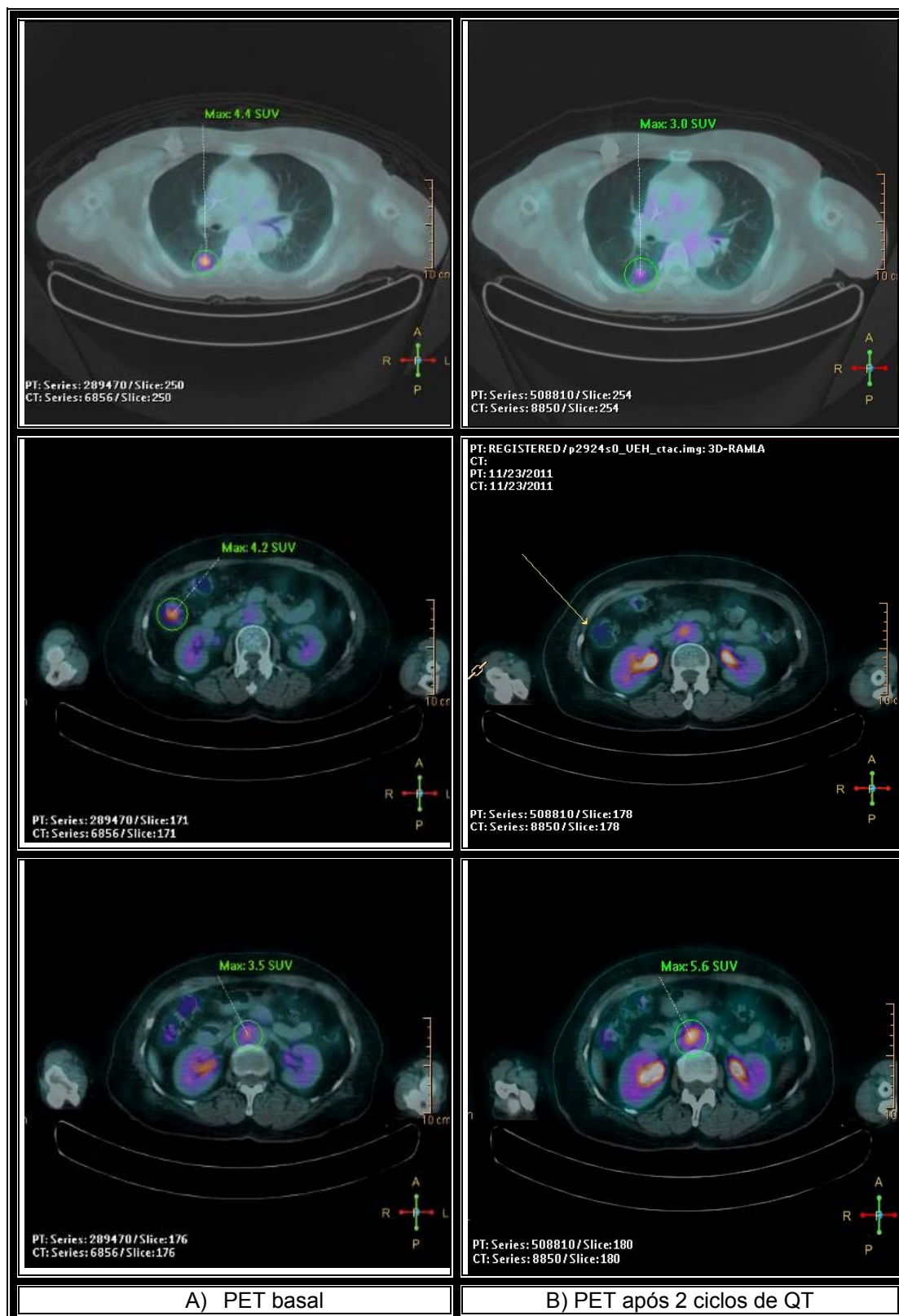


Figura 13 - Paciente não respondedor: com metástase pulmonar, peritoneal e linfonodo retroperitoneal: apresentou resposta na lesão do pulmão e na lesão peritoneal e progressão de doença no linfonodo retroperitoneal.

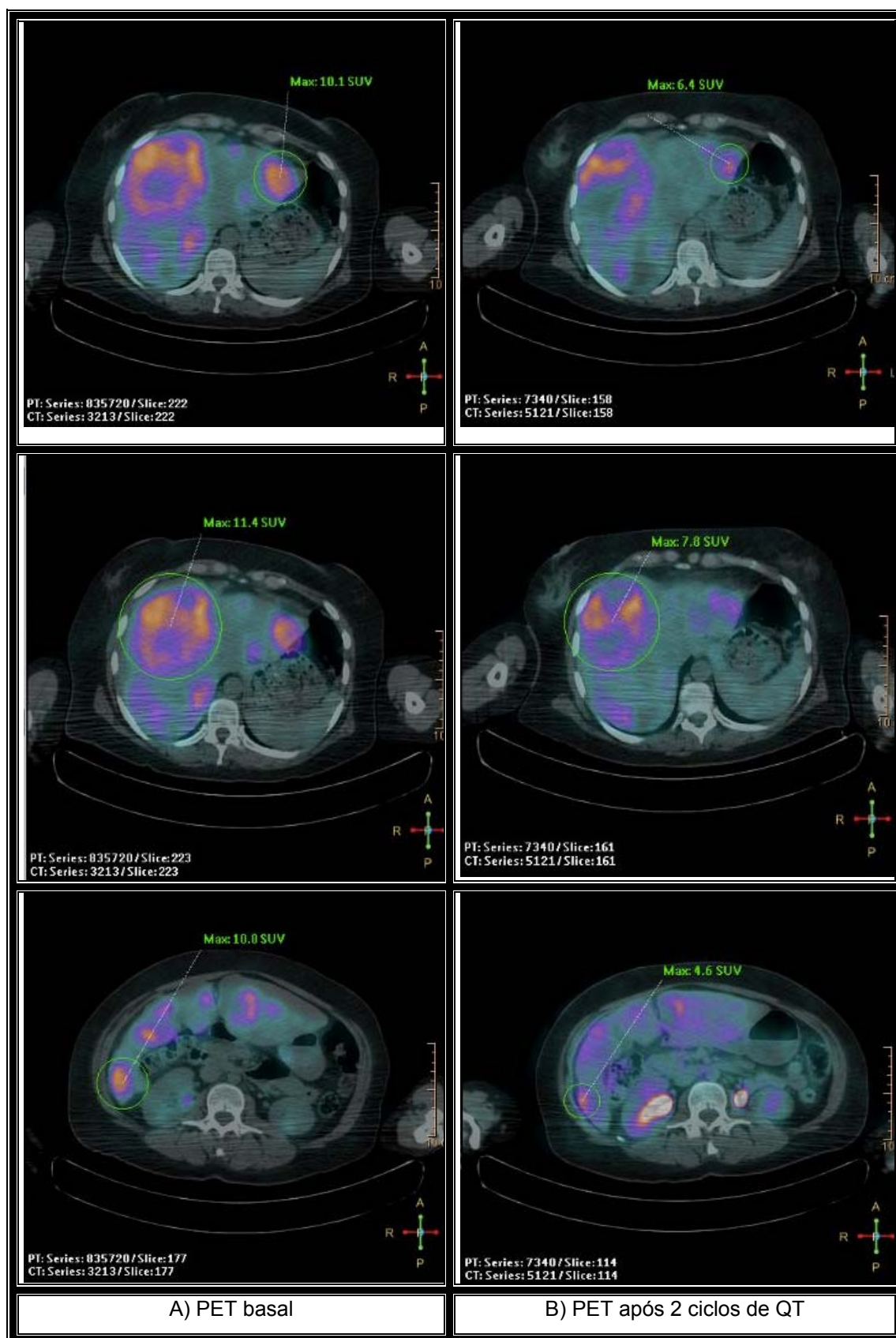


Figura 14 - Paciente respondedor: lesões hepáticas e peritoneais

5 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi demonstrar que a resposta precoce observada no PET-CT pudesse se correlacionar com prognóstico de pacientes com CCR metastático tratados com esquema de primeira linha de quimioterapia e anticorpos monoclonais. Assim, ao identificar um grupo de pacientes não respondedores que apresentasse evolução desfavorável, poder-se-ia poupar estes pacientes de prosseguir tratamento que não traria benefício. Além disso, neste grupo evitaria-se toxicidade prolongada e permitiria uma troca precoce do esquema de quimioterapia. No presente estudo, o subgrupo de pacientes que não foram candidatos à ressecção de metástase, apresentou uma queda de SUV no PET precoce que se correlacionou, de forma significativa, com maior tempo para progressão.

É evidente a necessidade de buscar biomarcadores preditores de resposta às drogas, principalmente aos agentes biológicos. A importância de uma avaliação precoce de resposta é objeto de vários estudos em câncer colorretal metastático. Com a inserção de novas drogas alvo-específicas no tratamento do câncer, houve um incremento significativo na toxicidade e nos custos do tratamento. No câncer colorretal, o único marcador utilizado de forma rotineira na seleção de pacientes para tratamento é a mutação no oncogene *KRAS*. No entanto, a presença de mutação determina resistência à terapia com anticorpo anti-EGFR, e não existem marcadores robustos preditivos de resposta no CCR.

Recentemente, PIESSEVAUX et al. (2011) avaliaram resposta precoce em pacientes com câncer colorretal metastático tratados com quimioterapia baseada em irinotecano e cetuximabe após 8 semanas de tratamento. Verificaram que pacientes com redução tumoral superior a 20% pelo RECIST em 8 semanas de tratamento têm maior SLP e SG. As maiores taxas de redução precoce do tumor foram observadas nos pacientes tratados com cetuximabe associado à quimioterapia. Estes mesmos autores estão avaliando o papel do PET precoce nesta população de pacientes tratados com quimioterapia e cetuximabe.

O PET-CT tem sido empregado como uma ferramenta para avaliar quimiossensibilidade do tecido tumoral e assim permitir adequar esquemas de tratamento. FINDLAY et al. (1996) demonstraram na década de 90 que captação de FDG nas metástases hepáticas de câncer colorretal apresentava uma boa correlação com o efeito antitumoral da quimioterapia, isto comparando a captação antes e 5 semanas após início do tratamento (FINDLAY et al. 1996; DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS et al. 2003). O PET-CT fornece informações biológicas relevantes relacionadas a prognóstico, não mostradas nas imagens convencionais. Pode ser um marcador de proliferação celular tumoral e medir indiretamente a efetividade da terapia. No entanto, há falta de uniformidade nos critérios de resposta usados em PET-CT nos diferentes estudos e há poucos estudos prospectivos que empregam este método para avaliação de resposta precoce em câncer colorretal metastático.

BENDER et al. (1999) conseguiram correlacionar redução precoce de SUV em metástases hepáticas de paciente com câncer colorretal com eficácia de quimioterapia com 5 fluorouracil. Foram 6 pacientes e um total de 11 lesões avaliadas, e todas as lesões que responderam à terapia pela avaliação com TC tinham mostrado diminuição na captação de FDG no PET realizado 72 horas após infusão do 5 fluorouracil. No entanto, foi levantada a questão dos efeitos secundários da quimioterapia nas metástases (podendo haver aumento da captação de glicose inicialmente por mecanismos reacionais intratumorais às drogas e isso não significar progressão tumoral), além da resposta mista na mesma lesão.

Segundo HENDLISZ et al. (2012), há uma alta prevalência de resposta mista no mesmo paciente. Isto pode ser explicado pela heterogeneidade de expressão de genes e condições do microambiente entre as diferentes lesões no mesmo paciente. Seu estudo mostrou correlação entre resposta metabólica precoce (após 1 ciclo de quimioterapia) e sobrevida global numa população de 41 pacientes, sendo que 73% encontravam-se em primeira linha de terapia. Porém, apenas 16% receberam anticorpo monoclonal associado à quimioterapia, o que é padrão nos dias atuais.

Em nosso estudo, a totalidade de pacientes foi tratada com quimioterapia associada a anticorpo monoclonal, o que é um diferencial em relação aos estudos prospectivos com PET-CT em CCR. Provavelmente, em função dos esquemas terapêuticos mais eficazes nos dias atuais, com taxas de resposta em geral acima de 50% em estudos fase III com quimioterapia

associado a anticorpo monoclonal, houve acentuada queda de SUV pelo PET-CT precoce, mas nem todos pacientes têm evolução semelhante, em alguns a progressão ocorre mais precocemente. O fato de termos empregado anticorpos monoclonais com diferentes mecanismos de ação pode ter levado a heterogeneidade nos padrões de resposta. É importante ressaltar também as modificação da captação da glicose pelo tumor devido ao anti-angiogênico e no presente estudo 59% dos pacientes usaram bevacizumabe. Uma possível solução para esclarecer este fato seria analisar as lesões individualmente e avaliar o comportamento de cada lesão e correlacionar com o tipo de anticorpo utilizado (bevacizumabe ou cetuximabe).

Estudo realizado por NECIB et al. (2011) avaliou o nível de queda de SUV para considerar tumores respondedores. Mostrou que queda de 14% do SUV foi apropriada para identificar lesões respondedoras com uma sensibilidade de 95% após 1 ciclo de quimioterapia, porém nem sempre a resposta metabólica vai se correlacionar com redução de dimensões tumorais pelos critérios de RECIST. Algumas vezes a resposta metabólica é transitória, mas suficiente para predizer evolução tumoral. Em nosso estudo, a resposta observada pelo PET-CT precoce se correlaciona com a resposta fornecida pelo RECIST em exames de imagem realizados tardiamente. Além disso, no nosso estudo a grande maioria dos pacientes teve uma queda muito expressiva do SUV após 2 ciclos de quimioterapia, utilizando-se os critérios do EORTC (YOUNG et al. 1999), o que dificultou a correlação de respondedor com evolução mais favorável. Apenas um paciente apresentou

aumento de SUV após 2 ciclos de quimioterapia (Figura 13). Este foi o primeiro estudo onde se avaliou o papel do PET-CT como preditor de resposta em pacientes tratados com quimioterapia mais anticorpo monoclonal.

Outro ponto é o fato de estarmos analisando apenas a célula tumoral quando usamos o PET-CT, não avaliamos o interstício, a vasculatura, o que pode ser verificado em outros métodos de imagens de perfusão, como por exemplo, RMN com difusão.

A utilização do PET-CT precoce é considerado ainda investigacional para avaliação de resposta em CCR metastático pós quimioterapia. Questões ainda a serem respondidas e que merecem ser abordadas são a padronização da metodologia da execução do PET-CT, número de ciclos de quimioterapia para realização do exame após, avaliação de resposta em pacientes com múltiplas lesões, interpretação para cada tipo de agente biológico (agentes de ação no microambiente, como bevacizumabe *versus* agentes que agem na célula tumoral, como cetuximabe).

Como a maioria dos pacientes no presente estudo apresentou queda expressiva da SUV após os dois ciclos e não há uma padronização de qual ponto de corte de queda de SUV deve ser considerado para avaliar resposta, foi calculado pelo resíduo de Martingal quais seriam os potenciais pontos de corte mais relevantes para nossa amostra de pacientes. Foi encontrado -25% e 50% para SG e -30% e -60% para SLP. Mesmo utilizando valores de corte mais altos (50% para SG e 60% para SLP), não houve correlação com a SLP e SG. Embora os pacientes considerados

respondedores tiveram maior sobrevida livre de progressão (16,3 *versus* 13,3 meses, $p=0.78$), apesar de a diferença não ter atingido significância estatística.

Para linfoma não-Hodgkin, o PET-CT já é consagrado como preditor de evolução da doença através da avaliação de resposta precoce após 1-2 ciclos de quimioterapia (HAIOUN et al. 2005; KOSTAKOGLU et al. 2006). Em muitos protocolos de tratamento de linfoma de Hodgkin, pacientes que negativam o PET após 1 ou 2 ciclos de quimioterapia podem ter tratamento com menos ciclos do que o previsto por protocolos mais antigos.

DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS et al. (2004) têm também ressaltado nos seus estudos com PET-CT para avaliar resposta metabólica precoce a importância de avaliar cada lesão isoladamente e a cinética do ^{18}F -FDG interferindo nessa análise. De acordo com estes autores, a dimensão fractal (um parâmetro cinético do FDG) descreve melhor a heterogeneidade do tecido tumoral de acordo com tempo, após administração do ^{18}F -FDG. No entanto são protocolos complexos de imagem dinâmica para serem realizados na prática diária.

A maior queda de SUV leva a idéia de maior efetividade do tratamento, em teoria. Entretanto continuam pendentes as questões quanto à mensuração de glicólise de todo o tumor *versus* medida da região metabolicamente mais ativa do tumor como representação adequada da resposta à terapia (FRANCIS et al. 2007).

Ainda com relação ao ponto de corte de delta SUV para SG encontrado neste estudo, os resultados foram contraditórios, pois quem

apresentou queda de SUV maior que 55% apresentou menor sobrevida em 3 anos. Isto pode ser explicado porque talvez no grupo de pacientes com menor queda de SUV estivessem os pacientes que foram elegíveis para ressecção de metástases. Isso seguramente é um fator que aumenta a sobrevida de pacientes com câncer colorretal metastático. Além disso, houve 5 óbitos nos pacientes com queda de SUV maior que 55%. De fato, o emprego da sobrevida global como desfecho clínico mais seguro para se avaliar a eficácia de determinada intervenção é colocada em discussão atualmente. A maioria dos pacientes é tratada com múltiplas linhas de quimioterapia subsequentes e é submetida a múltiplos procedimentos cirúrgicos. Isso pode afetar diretamente os resultados se a amostra não for balanceada.

Um achado importante em nosso estudo, foi que na análise do subgrupo de pacientes que não foram submetidos à ressecção de metástases hepáticas, observamos significativa diferença de SLP para os pacientes com resposta precoce no PET comparado com os pacientes não respondedores (15,3 *versus* 6,8 meses, $p=0,02$), mostrando haver um possível subgrupo que se beneficie da avaliação precoce pelo PET-CT. Para esta análise, o melhor ponto de corte foi o de 60%. Este valor é mais elevado do que o padronizado pelo EORTC. A definição e padronização de pontos de corte para interpretação do PET precoce ainda é ponto de debate e investigação (LIN et al. 2007). Este achado é relevante, embora tenha sido analisado um pequeno número de pacientes. Como a ressecção de metástases hepáticas é muito frequente nos pacientes com CCR

metastático, é importante que novos estudos avaliem o real valor prognóstico do PET precoce e utilizem a SLP como desfecho primário (Tabela 4).

No nosso estudo o PET não foi preditor de resposta a longo prazo de uma forma global, como em estudos anteriores (DE GEUS-OEI et al. 2009; HENDLISZ et al. 2012), mas nos pacientes não candidatos à ressecção de metástase, a resposta precoce pelo PET-CT foi preditor de maior SLP. Precisamos identificar ponto de corte para delta de SUV mais adequado para considerar como paciente respondedor, padronizando tipo de resposta pelo PET-CT em câncer colorretal metastático, assim como expandir número de pacientes e levar em conta que grande parcela desses pacientes será submetido à ressecção de metástase.

Embora os pacientes tenham sido tratados de forma uniforme, com esquemas de quimioterapia padrões, com doses similares e tempos rígidos na aquisição das imagens, a casuística pequena pode ter limitado os achados.

Quadro 1 - Estudos de resposta precoce pelo PET em Câncer Colorretal

Estudo	Tipo estudo	Número de pacientes	Esquema de Quimioterapia	PET	Critério de Resposta	Resultado
Shamim et al. 2011	Retrospectivo	32	FOLFOX ou FOLFIRI	Basal e após 6 a 12 ciclos	Queda SUV > 50% ou > 30% do SUV max	40% de respondedores pelo PET
De Geus-Oei et al. 2008	Prospectivo	61	Vários: Irinotecano +/- capecitabina; oxaliplatina+ 5FU ou capecitabina; bevacizumabe ou cetuximabe	Basal e após 2 e 6 meses	Delta SUV < -25%	Correlação entre resposta metabólica e SLP e SG
Bystrom et al. 2009	Prospectivo	51	Irinotecano/5FU/LV	Basal e após 2 ciclos	Delta SUV < -25%	Sem relação entre resposta metabólica e SLP ou SG
Hendlisz et al. 2012	Prospectivo	41	FOLFIRI, FOLFOX ou capecitabina	Basal e após 1 ciclo	Queda de SUV > 15%	Correlação entre resposta metabólica e SG

6 CONCLUSÃO

A avaliação metabólica precoce de resposta à terapia no câncer colorretal não se correlacionou com prognóstico em nossa população de pacientes. A resposta precoce pelo ¹⁸ FDG-PET-CT também não apresentou correlação com as variáveis clínicas e patológicas como histologia do tumor, mutação de *KRAS*, esquema de quimioterapia e anticorpo monoclonal utilizados. No entanto, a queda de SUV no PET precoce se associou com maior tempo para progressão nos pacientes que não foram submetidos à ressecção de metástases hepáticas.

O PET precoce pode se configurar como marcador de resposta e benefício clínico às terapias combinadas no CCR metastático e seu papel ainda merece ser confirmado em futuros estudos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bacci G, Bertoni F, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. **Cancer** 2003; 97:3068-75.

Bender H, Bangard N, Metten N, et al. Possible role of FDG-PET in the early prediction of therapy outcome in liver metastases of colorectal cancer. **Hybridoma** 1999; 18:87-91.

Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. **J Clin Oncol** 2007; 25:1760-4.

Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. **Ann Oncol** 2011; 22:1535-46.

Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. **Eur J Cancer** 2012; 48:1466-75.

Briggs RH, Chowdhury FU, Lodge JP, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT in patients with potentially operable metastatic colorectal cancer. **Clin Radiol** 2011; 66:1167-74.

Bystrom P, Berglund A, Garske U, et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron

emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. **Ann Oncol** 2009; 20:1057-61.

Burton A. RECIST: right time to renovate? **Lancet Oncol** 2007; 8:464-5.

Buvat I, Necib H, Garcia C, et al. Lesion-based detection of early chemosensitivity using serial static FDG PET/CT in metastatic colorectal cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2012; 39:1628-34.

Cascini GL, Avallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. **J Nucl Med** 2006; 47:1241-8.

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. **J Clin Oncol** 2007; 25:1753-9.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med** 2004; 351:337-44.

De Bruyne S, Van Damme N, Smeets P, et al. Value of DCE-MRI and FDG-PET/CT in the prediction of response to preoperative chemotherapy with bevacizumab for colorectal liver metastases. **Br J Cancer** 2012; 106:1926-3.

De Geus-Oei LF, Van Laarhoven HW, Visser EP, et al. Chemotherapy response evaluation with FDG-PET in patients with colorectal cancer. **Ann Oncol** 2008; 19:348-52.

De Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT, Oyen WJ. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in

colorectal cancer: a systematic review. **J Nucl Med** 2009; 50:43S-54S.

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. **J Clin Oncol** 2010; 28:4697-705.

De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. **J Clin Oncol** 1997; 15:808-15.

Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Rudi J. PET-FDG as predictor of therapy response in patients with colorectal carcinoma. **Q J Nucl Med** 2003; 47:8-13.

Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Burger C, et al. Prognostic aspects of 18F-FDG PET kinetics in patients with metastatic colorectal carcinoma receiving FOLFOX chemotherapy. **J Nucl Med** 2004; 45:1480-7.

Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. **J Clin Oncol** 2008; 26:4449-57.

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.

Findlay M, Young H, Cunningham D, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in

colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. **J Clin Oncol** 1996; 14:700-8.

Flamen P. Positron emission tomography in colorectal cancer. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2002; 16:237-51.

Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. **J Nucl Med** 2007; 48:1449-58.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E 3200. **J Clin Oncol** 2007; 25:1539-44.

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A Randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2004; 22:23-30.

Goshen E, Davidson T, Zwas ST, Aderka D. PET/CT in the evaluation of response to treatment of liver metastases from colorectal cancer with bevacizumab and irinotecan. **Technol Cancer Res Treat** 2006; 5:37-43.

Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2008; 26:1830-5.

Guillem JG, Moore HG, Akhurst T, et al. Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment of response

to preoperative chemoradiation: a means for determining long term outcomes of rectal cancer. **J Am Coll Surg** 2004; 199:1-7.

Haïoun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. **Blood** 2005; 106:1376-81.

Hendlisz A, Golfopoulos V, Garcia C, et al. Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy. **Ann Oncol** 2012; 23:1687-93.

Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. **J Clin Oncol** 2008; 26:3523-9.

Hoekstra OS, van Lingen A, Ossenkoppele GJ, Golding R, Teule GJ. Early response monitoring in malignant lymphoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose single-photon emission tomography. **Eur J Nucl Med** 1993; 20:1214-7.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med** 2004; 350:2335-42.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. **Blood** 2006; 107:52-9.

Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. **N Engl J Med** 2007; 357:2040-8.

Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. **N Eng J Med** 2006; 354:496-507.

Kong G, Jackson C, Koh DM, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2008; 35:1323-9.

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomizing trial comparing bevacizumab plus fluoraucil (FU)/leucovorin (LV) with 5FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21:60-5.

Klein JP, Wu J-T. Discretizing a continuous covariate in survival studies. In: Balakrishnan N, Rao CR, editors. **Handbook of Statistics 23: Advances in Survival Analysis**. New York: Elsevier; 2004. p.27-42.

Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. **Cancer** 2006; 107:2678-87.

Libutti SK, Saltz LB, Willett CG. Cancer of the colon. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principle and practice of oncology**. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 2011: p.1084-124.

Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. **J Nucl Med** 2007; 48:1626-32.

Lin M, Wong K, Ng WL, Shon IH, Morgan M. Positron emission tomography and colorectal cancer. **Crit Rev Oncol Hematol** 2011; 77:30-47.

Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, et al. Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. **J Gastrointest Surg** 2007; 11:961-9; discussion 969.

Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. **Ann Oncol** 2005; 16:1514-23.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2012 Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. **Cancer** 1988; 61:1776-81.

[NCI]. National Cancer Institute. **Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4** (CTCAE). Available from: <http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/codes_values.htm > [2012 Jan 05].

Necib H, Garcia C, Wagner A, et al. Detection and characterization of tumor changes in 18F-FDG PET patient monitoring using parametric imaging. **J Nucl Med** 2011; 52:354-61.

Pauwels EK, McCready VR, Stoot JH, van Deurzen DF. The mechanism of accumulation of tumour-localising radiopharmaceuticals. **Eur J Nucl Med** 1998; 25:277-305.

Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. **Ann Surg** 2005; 241:715-22.

Piessevaux H, Bokemeyer C, Schlichting M, et al. Early tumor shrinkage and long-term outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC): Assessment of predictive utility across treatment arms in the CRYSTAL and OPUS studies. **J Clin Oncol** 29: 2011 (suppl 4; abstr 398).

Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. **Cancer** 1993; 71:3493-501.

Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. **Eur J Nucl Med** 1996; 23:1641-74.

Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. **J Clin Oncol** 2003; 21:2059-69.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. **N Engl J Med** 2000; 343:905-14.

Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. **J Clin Oncol** 2008; 26:2013-9.

Shamim SA, Kumar R, Shandal V, et al. FDG PET/CT evaluation of treatment response in patients with recurrent colorectal cancer. **Clin Nucl Med** 2011; 36:11-6.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. **CA Cancer J Clin** 2012; 62:10-29..

Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. **BMJ** 2000; 321:531-5.

Sorensen M, Mortensen FV, Høyer M, Vilstrup H, Keiding S, Liver Tumour Board at Aarhus University Hospital. FDG-PET improves management of patients with colorectal liver metastases allocated for local treatment: a consecutive prospective study. **Scand J Surg** 2007; 96:209-13.

Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. **J Nucl Med** 1991; 32:623-48.

Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2003; 30:682-8.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92:205-16.

Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. **J Clin Oncol** 2004; 22:229-37.

Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med** 2009; 360:1408-17.

Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. **J Clin Oncol** 2011; 29:2011-9.

Van Cutsem A, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. **J Clin Oncol** 2012; 30:3499-506.

Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, Grossman HB, Fisher S. 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. **Cancer** 1991; 67:1544-50.

Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. **J Nucl Med** 2009; 50:122S-50S.

Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. **Int J Cancer** 2004; 108:433-42.

Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. **Dis Colon Rectum** 2000; 43:759-67; discussion 767-70.

Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. **Eur J Cancer** 1999; 35:1773-82.

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos- Resolução no 196/96 e resolução CNS 252/97 do Ministério da Saúde)

PROJETO: Estudo do valor prognóstico da resposta precoce pelo ¹⁸ FDG-PET-CT em pacientes com câncer colorretal metastático em quimioterapia de 1ª linha combinada a anticorpo monoclonal

1. Dados de identificação do paciente ou responsável legal

Nome do(a) paciente _____

Sexo : masculino () feminino () Data de nascimento __/__/__

Documento de identidade número: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Tel.: _____

Responsável: _____

Sexo : masculino () feminino () Data de nascimento __/__/__

Documento de identidade no: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Tel.: _____

2. Objetivos do estudo

Você foi convidado a participar deste estudo em câncer colorretal. O tratamento do câncer colorretal com metástases (quando apresenta tumores em outros locais, além do intestino) é quimioterapia (medicações que vão pelo sangue destruir as células do tumor onde elas estiverem). O principal esquema de quimioterapia para o primeiro tratamento é uma combinação de drogas, contendo 5 fluorouracil (em infusão contínua de 46 horas), oxaliplatina ou irinotecano, leucovorin e uma outra classe de medicação, também endovenosa (anticorpo) que poderá ser o bevacizumabe ou o cetuximabe. O anticorpo não é quimioterapia, mas é também medicação endovenosa, que pelo sangue se ligará às células tumorais, destruindo-as. Os médicos do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo estão desenvolvendo pesquisa clínica na área de câncer colorretal metastático submetidos a tratamento padrão de quimioterapia (irinotecano ou oxaliplatina, 5 fluorouracil e leucovorin - estas combinações de quimioterapia, são chamadas de FOLFIRI ou FOLFOX) associado ao anticorpo bevazimabe ou cetuximabe. O objetivo deste estudo é identificar pacientes que vão ter sucesso (redução do tumor) precocemente com este tratamento, através de um exame de imagem funcional (PET-CT), que é uma tomografia associada a um exame (PET), cujo contraste determina a atividade do tumor.

3 Descrição do procedimento e duração da participação no estudo

Constitui rotina no Departamento de Oncologia Clínica o esquema de quimioterapia que será usado neste estudo, assim como os exames laboratoriais e de imagem convencionais (tomografias, ressonância, ultrassom) propostos, não sendo considerado nenhum experimento e você será tratado da mesma maneira caso não entre no estudo. Será solicitado adicionalmente realização de exame PET-CT, que é um exame de imagem que associa imagens de uma tomografia sem contraste com imagens do

PET onde vemos a captação do contraste deste exame (glicose marcada com Flúor radioativo) pelo tumor, determinando as regiões anatômicas onde há tumor com células ativas.

Após a assinatura deste consentimento (autorização para o estudo), você será encaminhado para realização do PET-CT com 18F-FDG antes de iniciar a quimioterapia. Este exame será feito antes do início da quimioterapia, após 1 mês e após 12 aplicações (ciclos) de quimioterapia combinada a anticorpo monoclonal (bevacizumabe ou cetuximabe). Este exame será marcado para você o mais breve possível de forma a não interferir na programação do início do tratamento. Os demais PET-CT serão marcados assim que se iniciar a quimioterapia.

Serão 12 aplicações de quimioterapia a cada 2 semanas combinada a anticorpo monoclonal (bevacizumabe a cada 2 semanas ou cetuximabe semanal). Você sairá do estudo caso apresente piora da doença (crescimento das lesões tumorais ou aparecimento de novos tumores) ou toxicidade (efeitos colaterais importantes do tratamento) que impeça a continuação da terapia. O PET-CT não é experimental, já fazendo parte da avaliação diagnóstica de pacientes com câncer, realizado no Departamento de Imagem/ Medicina Nuclear deste hospital e com risco baixo de complicações inerentes ao exame. No dia da realização do exame, em jejum, você receberá a administração venosa de um material específico e encomendado previamente que é denominado 18F-FDG e produzido pelo IPEN-CNEN-SP (Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares). Este material é utilizado regularmente no setor de Medicina Nuclear para a realização deste exame sem quaisquer complicações e será doado pelo IPEN para a realização do exame. Antes da injeção venosa do 18F-FDG você terá a glicemia verificada através da realização de um exame denominado hemoglicoteste que utiliza punção capilar digital (uma agulha fina puncionará sua polpa digital e a gota de sangue será captada numa fita de papel e colocada num aparelho para ver quanto está a concentração de glicose no sangue). Deve-se certificar-se de que a glicemia encontra-se em

níveis menores do que 200 mg/dL, pois acima destes valores a qualidade do exame pode estar prejudicada.

Você deverá dispor de pelo menos 3 horas do seu dia para a realização do exame previamente marcado, pois deverá permanecer cerca de 30 minutos em repouso antes da injeção do 18F-FDG, aguardar cerca de 90 minutos para iniciar o exame após a injeção do 18F-FDG e cerca de 50 minutos a 1 hora para a obtenção das imagens do exame e verificação da sua qualidade técnica. Ressalto, porém, que este período poderá ser estendido se houver atraso no horário de entrega do material à instituição e há orientação rotineira no agendamento deste exame no setor aos pacientes que realizam este tipo de exame para que não assumam compromissos com horários previstos neste dia.

4 Riscos potenciais

Os riscos estão relacionados aos efeitos colaterais das drogas utilizadas, assim como risco de reação alérgica ao contraste da tomografia computadorizada:

- irinotecano: diarreia, náuseas, vômitos, mucosite (aftas na boca), pancitopenia (diminuição dos glóbulos vermelhos, brancos e plaquetas)
- oxaliplatina: náuseas, vômitos, mucosite, neuropatia (formigamento nas ponta dos dedos), pancitopenia
- 5 fluorouracil: mucosite, diarreia, síndrome palmo-plantar (vermelhidão e descamação), pancitopenia, isquemia miocárdica, alopecia grau leve (queda de cabelo)
- Leucovorin: náuseas, vômitos, reação alérgica
- bevacizumabe: hipertensão arterial, risco de hemorragias e eventos tromboembólicos, proteinúria (perda de proteína na urina)
- cetuximabe: hipomagnesemia, lesões acneiformes em face e tronco, reações alérgicas durante a infusão, paroníquia

Quanto ao PET-CT, que será o único procedimento adicional ao padrão de terapia e exames que o paciente normalmente receberia fora do

estudo, os riscos previstos são aqueles envolvidos com a sensação de dor que poderá ocorrer quando for realizada a punção capilar digital com agulha de insulina para a verificação da glicemia e na punção venosa com escalpe (conduto plástico onde está conectada a agulha que puncionará a veia) para a injeção do 18F-FDG (contraste do PET-CT). Há, ainda, o risco de extravasamento dérmico do material injetado venosamente (o material do contraste sairia do conduto plástico de infusão e cairia na pele, podendo causar lesão na pele), mas, caso ocorra, não implicará em nenhuma lesão de órgão vital e, também, o risco de possível infecção após as punções com agulhas citadas, são minimizadas com assepsia adequada (limpeza da pele com solução para destruir bactérias da pele e impedir que elas penetrem no organismo durante a punção da veia e causem infecção, assim como uso de luvas e materiais estéreis pela equipe de enfermagem). Caso você apresente algum sintoma relacionado ao procedimento (dor, infecção), você receberá prontamente atendimento médico e o tratamento necessário e adequado pela equipe médica do estudo.

Pacientes do sexo feminino, em idade fértil, devem assegurar que não engravidarão durante a terapia devido ao potencial teratogênico das drogas e da radiação (exames de imagem), portanto assumindo os riscos da gestação, caso venha a acontecer.

5 Benefícios previstos

A participação neste estudo tem como objetivo oferecer tratamento mais adequado para os pacientes com câncer colorretal metastático, ou seja, aprender a selecionar os pacientes que precisarão de determinadas medicações e assim evitar que alguns pacientes sofram efeitos colaterais das medicações sem que elas tenham ação no seu tumor. O exame PET-CT inicial mostrará os pacientes que vão evoluir melhor com o tratamento a longo prazo. Desta forma, em estudos futuros, podemos saber que os pacientes que não mostram resposta no exame de PET-CT não deveriam, talvez, receber os anticorpos monoclonais. Caso você concorde em

participar do estudo pode haver ou não benefício direto para você. Esperamos que as informações obtidas neste estudo com a inclusão do método de imagem (PET-CT) precocemente na avaliação destes pacientes, assim como a análise de marcadores moleculares no tumor permita identificar pacientes que realmente se beneficiarão de anticorpo monoclonal (bevacizumabe ou cetuximabe) e, em estudos futuros, isto possa ser confirmado e evitar toxicidade adicional desta drogas em pacientes não respondedores.

6 Tratamentos alternativos ao objeto da pesquisa

O tratamento proposto é adotado classicamente como tratamento de 1ª linha em câncer colorretal metastático na nossa instituição.

7 Salvaguarda de confidencialidade, sigilo e privacidade

Sua privacidade e identidade serão sempre preservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter seu anonimato. Você terá acesso aos seus dados de exames, atendimentos médicos e administração de terapia, quando solicitados.

8 Esclarecimentos sobre compensações ou danos relacionados à pesquisa

Você não terá nenhum tipo de remuneração ao aceitar participar deste estudo. A pesquisa não envolve nenhuma forma de compensação financeira aos participantes. Ao participar deste estudo, você não está abrindo mão de nenhum direito legal.

9 Esclarecimentos sobre outros direitos do paciente sujeito à pesquisa

A sua participação no estudo é voluntária. Você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento e por qualquer motivo. Caso venha a abandonar o estudo ou decidir não participar do mesmo, o seu tratamento não será prejudicado. No entanto, se você decidir sair da pesquisa, deverá informar ao seu médico.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer- A.C. Camargo/ São Paulo analisou e aprovou este estudo. O CEP poderá interromper o estudo a qualquer momento, caso identifique algum risco aos participantes.

10 Informações sobre nomes, telefones e endereços para contatos

Esclarecimentos para questões sobre os direitos dos participantes na pesquisa e/ou possíveis dúvidas em relação a danos relacionados à pesquisa, contatar os pesquisadores Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga (011) 84394985 ou Dr. Celso Abdon Lopes de Mello (011) 2189 5000 Ramal 1221.

No caso do pesquisador responsável pelo estudo não fornecer as informações e/ou esclarecimentos suficientes, ou caso você tenha qualquer dúvida sobre seus direitos como participante deste estudo, entre em contato com o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente- Hospital do Câncer- A.C. Camargo/ São Paulo pelo telefone (11) 21895020, de segunda-feira a quinta-feira das 7 horas às 18 horas, de sexta-feira, das 7 horas às 17 horas.

Em caso de emergência (24 horas), favor comparecer ao Setor de Emergência do Hospital do Câncer - A.C. Camargo/ São Paulo ou fazer contato pelo telefone com os pesquisadores Dra. Maria Nirvana da Cruz Formiga (11) 84394985 ou Dr. Celso Abdon Lopes de Mello (11) 21895000 Ramal 1221.

Você receberá cópia deste documento e o original será arquivado no prontuário do médico. Somente assine este documento se consentir integralmente com seus termos.

Eu declaro que li e compreendi o procedimento. Declaro também que discuti este procedimento com meu médico. Eu entendo o propósito do estudo e os métodos que serão utilizados. Entendo também que a minha entrada neste estudo é voluntária.

Assinatura do (a) paciente ou responsável legal _____

Data: ____/____/____

Nome do (a) paciente _____

RG _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO

Eu declaro que expliquei este procedimento, com todos os detalhes necessários para o(a) paciente (ou seu responsável legal) _____.

No meu julgamento, houve acesso a todas as informações disponíveis, incluindo os riscos e benefícios para que se possa fazer uma decisão informada.

Assinatura do Médico _____ Data: ____/____/____

Anexo 2 - Ficha de dados dos pacientes

Tumor Colorretal Metastático-avaliação de resposta precoce pelo PET CT

1. Identificação: Iniciais: _____ R.G.H: _____

Data de Nascimento: / / Data 1ª consulta: / /

Sexo: (1) M (2) F Raça: (1) Branca (2) Parda (3) Amarela (999) NS

Data do diagnostico (bx por colono, bx hepática ou ressecção do primário):
/ /

Colono AP: _____ Primário AP: _____

Meta AP: _____

2. Dados Clínicos:

Localização: (1) Reto alto (2) Reto médio (3) Reto baixo

(4) Cólon ascendente (5) Cólon transverso (6) Cólon descendente/sigmóide

CEA pré-operatório:

Comorbidades: (1) Sim (2) Não

Quais: (1) HAS (2) DM (3) TVP (4) ICO (5) ICC (6) AVC (7) DPOC (8) Outras

3. Dados do Tumor:

Histologia: (1) Adenocarcinoma mucinoso (2) Adenocarcinoma com células em anel de sinete (3) Adenocarcinoma tubular

Grau: (1) I (2) II (3) III (999) NS

IVS: (1) sim (2) não IVL: (1) sim (2) não IPN: (1) sim (2) não

Linfonodos dissecados: (1) 0 (2) <15 (3) >15 (999) NS

Linfonodos positivos: (1) 0 (2) 1-3 (3) 3-6 (4) 4-9 (5) 10-15 (6) >15 (999) NS

KRAS : (1) selvagem (2) mutado (999) não testado

T: (1) Tx (2) T1 (3) T2 (4) T3 (5) T4 (6) Tis

N: (1) Nx (2) N0 (3) N1 (4) N2

M: (1) Mx (2) M0 (3) M1

Sítio de metástase: (1) Fígado (2) LND (3) Pulmão (4) Peritônio (5) Fígado e pulmão (6) Fígado e LND (7) Fígado e peritônio (8) LND e pulmão (9) LND e peritônio (10) Peritônio e pulmão (11) Fígado, pulmão e LND (12) Fígado, pulmão e peritônio (13) LND, pulmão e peritônio (14) Outros

Estádio cirúrgico: (1) 0 (2) IA (3) IB (4) IIA (5) IIB (6) III (7) IV

Dukes: (1) A (2) B (3) C

4. Dados da cirurgia do sítio primário

Cirurgia de urgência: (1) sim (2) não

Motivo: (1) obstrução (2) perfuração

Paciente não operado no início do tratamento: (1) sim (2) não

Cirurgia realizada: (1) Colectomia total (2) Hemicolectomia direita (3)

Hemicolectomia esquerda (4) Retossigmoidectomia (5) Amputação abdomino-perineal (6) Outra

Data: ____/____/____

Cirurgia com anastomose primária: (1) sim (2) não

Radioterapia neoadjuvante: (1) sim (2) não

Quimioterapia neoadjuvante: (1) sim (2) não

Ressecção de metástases: (1) sim (2) não

Local: (1) Fígado (2) Pulmão (3) Outras (999) NS

Data: / /

5. Dados do tratamento:

Quimioterapia adjuvante: (1) sim (2) não

Esquema: (1) Roswell-Park (2) Mayo (3) FOLFOX-4 (4) FOLFOX-6 (5) FLOX (6) Capecitabina (7) CAPOX (8) Outro (999) NS

Dça metastática →

QT 1ª linha : (1) DeGramont

(2) FOLFOX-4 (3) FOLFOX-6 (4) FOLFIRI (5) FLOX (6) FuFOX (7) Outros

Anticorpo 1ª linha : (1) bevacizumabe (2) cetuximabe (99) nenhum

Data do início da QT: / /

Data do término da QT: / /

Data do início do bevacizumabe/cetuximabe: / /

Data do término do bevacizumabe/cetuximabe: / /

Avaliação de Imagens

TC inicial (lesões-alvo): / /

PET inicial __/__/__

PET após 2 ciclos : __/__/__

Lesão alvo - sítio	SUV 1	SUV2

Melhor resposta obtida: (1) RC (2) RP (3) DE (4) PD (999) NS

PET após 12 ciclos: __/__/__

Melhor resposta obtida: (1) RC (2) RP (3) DE (4) PD (999) NS

6) Seguimento

Último Follow-up: Data: / /

Morte: (1) sim (2) não (999) NS Data: / /

Progressão: (1) sim (2) não (999) NS Data: / /

Status: (1) Vivo sem dça (2) Vivo com Dça (3) Morto pela dça (4) Morto por outra causa (5) Perda de seguimento (6) NS

Anexo 3 - Tabela de dados dos pacientes

DIAGNOSTICO	IRAS	MUCINOSO	ESQUEMA QT	Data 1 Ciclo QT	1° PET	Data 2 Ciclo QT	2° PET	Cr Meta	RECIST	Sitio Metastase	Δ SUV	DATA PD	Ultimo follow up	Status FU
07/07/09	sem vagom	nao	FO, FOX+bevacizumab	28/08/09	28/08/09	13/10/09	27/10/09	sem	RC	Fgado	-80,4962917	NA	25/04/12	vivo sem doenca
30/07/10	sem vagom	nao	FO, FOX+bevacizumab	01/04/10	01/04/10	15/04/10	28/04/10	nao	RP	Linfonodoss	-76,6303075	03/08/11	18/07/12	bito por PD
08/08/10	sem vagom	nao	FO, FOX+coluimab	03/08/10	28/07/10	24/08/10	08/09/10	sem	RC	Fgado	-76,3081018	19/12/11	19/12/11	vivo sem doenca
08/05/05	sem vagom	sem	FO, FRI+coluimab	28/07/09	28/07/09	11/08/09	25/08/09	nao	DE	Pavis	-76,124781	27/12/09	27/12/09	bito
20/07/09	sem vagom	nao	FO, FOX+coluimab	23/08/10	24/08/10	08/09/10	21/09/10	sem	RC	Fgado	-74,8317947	13/03/12	08/08/12	vivo com doenca
20/08/10	mutado	nao	FO, FOX+bevacizumab	20/08/10	17/08/10	03/09/10	17/09/10	nao	PD	Fgado	-63,292096	30/11/11	13/06/12	bito por PD
17/10/11	sem vagom	nao	FO, FRI+bevacizumab	28/10/11	28/10/11	21/11/11	02/12/11	sem	RP	Fgado e infonodoss	-61,8831856	02/05/12	19/05/12	vivo com doenca
13/05/10	sem vagom	nao	FO, FRI+coluimab	29/06/10	23/06/10	11/07/10	23/07/10	nao	RP	Fgado e pulmão	-60,3999001	08/11/11	20/06/12	vivo com doenca
06/08/10	sem vagom	nao	FO, FOX+coluimab	29/08/10	29/08/10	13/10/10	27/10/10	sem	RC	Fgado	-57,538946	11/11/11	20/06/12	vivo com doenca
05/08/09	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	18/11/09	04/11/09	01/12/09	15/12/09	sem	RP	Fgado	-56,4983098	12/11/11	20/06/12	vivo sem doenca
20/07/10	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	08/09/10	08/09/10	23/09/10	07/10/10	nao	PD	Fgado	-58,4168322	01/02/11	04/07/12	bito por PD
08/08/08	sem vagom	nao	FO, FRI+coluimab	11/10/10	08/10/10	25/11/10	05/11/10	nao	PD	Pavis e peritoneo	-58,1901026	11/04/11	11/04/11	bito por PD
08/05/09	sem vagom	nao	FO, FRI+bevacizumab	16/06/09	16/06/09	30/06/09	14/07/09	sem	RP	Fgado	-54,8914722	23/08/10	25/06/12	vivo sem doenca
08/06/11	sem vagom	nao	FO, FOX+bevacizumab	28/08/11	18/08/11	08/09/11	21/09/11	nao	PD	Fgado	-53,2176456	22/03/12	20/06/12	vivo com doenca
19/07/11	sem vagom	nao	FO, FOX+coluimab	12/04/11	08/04/11	26/04/11	10/05/11	sem	RC	Fgado	-48,3128754	NA	20/06/12	vivo sem doenca
03/09/08	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	30/03/10	30/03/10	13/04/10	28/04/10	sem	RP	Fgado	-46,1731663	NA	02/04/12	vivo sem doenca
01/11/09	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	13/11/09	27/10/09	30/11/09	10/12/09	sem	DE	Fgado e infonodoss	-44,5666888	08/11/10	11/07/11	bito por PD
03/09/10	mutado	nao	FO, FOX+bevacizumab	22/10/10	22/10/10	05/11/10	19/11/10	nao	RP	Pulmão	-43,7305891	19/10/11	02/07/12	vivo com doenca
15/07/09	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	24/06/10	24/06/10	08/10/10	21/10/10	sem	RP	Fgado	-40,2777778	13/02/12	21/06/12	vivo sem doenca
27/07/05	mutado	sem	FO, FRI+bevacizumab	04/08/10	30/07/10	08/08/10	02/09/10	nao	RC	Pulmão e Linfonodoss	-40	06/10/11	14/05/12	vivo sem doenca
10/04/10	sem vagom	nao	FO, FRI+bevacizumab	26/09/10	26/09/10	14/10/10	28/10/10	sem	RP	Fgado	-39,7942412	NA	30/06/12	vivo sem doenca
22/06/09	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	27/07/09	24/07/09	14/08/09	27/08/09	sem	RP	Fgado e infonodoss	-37,9039779	07/07/10	08/06/12	vivo com doenca
30/11/10	sem vagom	nao	FO, FOX+coluimab	12/01/11	11/01/11	26/01/11	09/02/11	sem	RC	Fgado	-31,7982456	23/12/11	05/07/12	vivo sem doenca
23/09/10	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	13/12/10	30/11/10	27/12/10	07/01/11	sem	RC	Fgado	-31,2694866	15/12/11	27/06/12	vivo com doenca
01/12/08	sem vagom	nao	FO, FRI+coluimab	10/02/11	09/02/11	24/02/11	09/03/11	sem	RC	Fgado	-27,888623	NA	25/06/12	vivo sem doenca
21/03/11	sem vagom	nao	FO, FRI+coluimab	14/05/11	12/05/11	06/06/11	21/06/11	nao	PD	Fgado	-26,1025322	13/02/12	05/07/12	vivo com doenca
18/09/10	sem vagom	nao	FO, FRI+coluimab	20/11/10	18/11/10	04/12/10	17/12/10	nao	PD	Fgado	-23,357304	01/07/11	01/07/12	bito por PD
09/04/11	sem vagom	nao	FO, FRI+coluimab	10/06/11	07/06/11	24/06/11	09/07/11	sem	RC	Fgado	-22,8886883	NA	23/06/12	vivo sem doenca
28/10/10	NA	NA	FO, FOX+bevacizumab	01/12/10	30/11/10	15/12/10	28/12/10	sem	RC	Fgado e infonodoss	-22,4450702	NA	13/06/12	vivo sem doenca
22/06/09	sem vagom	nao	FO, FRI+bevacizumab	28/07/09	28/07/09	11/08/09	24/08/09	nao	RP	Fgado	-18,6704864	06/09/10	07/12/11	bito por PD
21/08/08	sem vagom	sem	FO, FRI+bevacizumab	21/10/11	21/10/11	03/11/11	23/11/11	nao	DE	Pulmão, infonodoss e peritoneo	-16,1020886	NA	25/06/12	vivo com doenca
23/11/08	sem vagom	nao	FO, FRI+coluimab	16/03/10	09/03/10	30/03/10	27/04/10	sem	RC	Fgado	-17,8433665	23/02/12	19/05/12	vivo com doenca
23/07/10	mutado	sem	FO, FRI+bevacizumab	31/03/10	19/03/10	22/04/10	08/05/10	nao	DE	Linfonodoss	0,6421809	23/09/10	23/08/10	bito por PD
06/11/09	mutado	nao	FO, FRI+bevacizumab	15/05/09	15/05/09	28/05/09	12/06/09	nao	NA	Fgado e peritoneo	-49,073	01/09/09	01/09/09	bito