

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM SEQUÊNCIAS  
PONDERADAS EM DIFUSÃO, 18-FDG PET CT E  
CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS NA AVALIAÇÃO  
DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES  
COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE  
CABEÇA E PESCOÇO**

**EDUARDO BRUNO LOBATO MARTINS**

**Tese apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do Título de Doutor  
em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. Rubens Chojniak**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski**

**São Paulo**

**2013**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Martins, Eduardo Bruno Lobato

**Ressonância magnética com sequências ponderadas em difusão, 18-FDG PET CT e critérios morfológicos na avaliação da resposta terapêutica de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço** / Eduardo Bruno Lobato Martins - São Paulo, 2013.

59p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. RESSONANCIA MAGNÉTICA. 2. DIFUSÃO. 3. CARCINOMA EPIDERMÓIDE. 4. PET-CT. 5. NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO.

## **AGRADECIMENTOS**

A meu orientador Dr. Rubens, pela confiança demonstrada nas atividades do projeto e pela forma prática e eficiente com que conduziu a orientação.

Aos demais pesquisadores envolvidos no projeto, Dr. Eduardo Nóbrega, Dr. Kowalski, Dr. Ulisses, Dr. Thiago, Dr. Marclesson e Dr. Loureno Cezana por dividirem os problemas e as soluções encontradas no andamento do projeto.

Aos médicos radiologistas titulares do Departamento de Imagem do Hospital AC Camargo pelos ensinamentos, tão amigavelmente repassados a mim, durante a residência.

A meus colegas residentes, em especial aos da minha turma (Adriana, Almir, Pedro e Wagner), pelas substituições e trocas durante a residência, que possibilitaram o cumprimento das tarefas da pós-graduação, além do companheirismo diário.

Aos biomédicos do Departamento de Imagem do Hospital AC Camargo, em especial aos da Ressonância, Mirela, Greyce, Cecília e Júnior, pela realização dos exames.

A Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente, pela oportunidade de conciliar a residência médica com o doutorado e a todos seus funcionários pelo tratamento profissional e amigável.

A estatística Aline e funcionários da biblioteca, pelo fundamental apoio nessa reta final.

A todos os demais colegas do Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo, biomédicos, enfermagem e do setor administrativo, pela convivência diária e apoio para realização deste trabalho.

Aos médicos do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia bem como aos do de Oncologia Clínica, indispensáveis no recrutamento dos pacientes.

A todos do INRAD do HCFMUSP, em especial a equipe da radiologia de Cabeça e Pescoço pelo acolhimento fraternal que possibilitou meu aprimoramento nesta subespecialidade.

Aos pacientes pela forma prestativa com que se submeteram a realização dos exames.

A meus pais (Eduardo e Rosa), irmãos (Elissa, Laís e Raul) por constituírem a base sólida da minha formação pessoal, ética e profissional.

A minha noiva Juliana, pelo amor e carinho, fundamentais para que conseguisse força para a superação dos problemas diários envolvidos nesse projeto.

## RESUMO

Martins EBL. **Ressonância magnética com sequências ponderadas em difusão, 18-FDG PET CT e critérios morfológicos na avaliação da resposta terapêutica de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço.** São Paulo; 2013. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

**Introdução:** O tratamento dos carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço é altamente complexo. Em geral, pacientes com tumores iniciais são tratados por cirurgia ou radioterapia, enquanto aqueles com tumores avançados recebem terapias combinadas, composto por cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo que um fator primordial no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço é a avaliação da resposta terapêutica. Tradicionalmente, a resposta terapêutica é avaliada por parâmetros morfológicos, como as dimensões das lesões, através de critérios de avaliação de resposta terapêutica, sendo que os mais usados são o RECIST e WHO. Nos últimos anos têm sido desenvolvidos métodos funcionais de avaliação por imagem de tumores, dentre os quais se destacam o 18FDG-PET-CT e a ressonância magnética com sequências ponderadas em difusão. O 18FDG-PET-CT é capaz de fornecer informações relacionadas ao metabolismo da glicose nos diversos órgãos e tecidos. As sequências ponderadas em difusão exploram o princípio do movimento randômico das moléculas de água nos tecidos do corpo humano. A movimentação das moléculas de água é mais restrita em tecidos com elevada celularidade, tais como alguns tecidos tumorais. Há ainda carência de estudos na literatura sobre a avaliação de resposta terapêutica com difusão e são escassos os estudos na literatura comparando ambos os métodos. **Objetivo Primário:** Comparar a variação do Coeficiente Aparente de Difusão obtido por Ressonância Magnética antes e após o tratamento nas lesões primárias e metástases cervicais de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de

cabeça e pescoço submetidos a tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, bem como as variações nas dimensões e no valor de SUV calculado no 18FDG-PET-CT. **Objetivos Secundários:** Avaliar os valores de ADC em tecidos neoplásicos e normais, definindo ponto de corte para distinção destes, calculando sensibilidade, especificidade e acurácia; Comparar as variações dos valores do ADC antes e depois de tratamento com as classificações de resposta terapêutica pelos critérios morfológicos e funcionais (18FDG-PET-CT). **Métodos:** Foram incluídos 23 pacientes (75 lesões) com CEC de cabeça e pescoço, estádios III e IV não metastáticos à distância com indicação para tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguido de radioterapia ou quimioradioterapia ou tratamento com quimioterapia e radioterapia concomitantes. Foram realizados exames (18FDG-PET-CT e Difusão) antes e após o tratamento e calculados os valores de ADC, SUV e dimensões das lesões. Os pacientes foram classificados segundo os critérios de avaliação de resposta convencionais, segundo o critério de avaliação através do PET-CT, sendo tais resultados comparados entre si e com os valores de ADC. **Resultados:** As lesões apresentaram valores de ADC significativamente menores em relação aos tecidos normais no mesmo exame. Quando se estabeleceu ponto de corte de  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  obteve-se de sensibilidade de 91,3%, especificidade de 93,3% e acurácia de 92,4% para a distinção entre tecidos benignos e malignos. Houve significativa elevação no ADC, redução do SUV e redução nas dimensões entre as lesões nos exames pré e pós-terapêuticos. Os pacientes classificados como resposta completa pelos critérios morfológicos tiveram aumento de ADC superior aos demais grupos. Já na comparação com os valores de SUV não foi encontrada diferenças significativas entre os diferentes grupos. Na comparação entre os valores de ADC e os grupos segundo o 18FDG-PET-CT (PERCIST) os pacientes com resposta metabólica completa apresentaram valores significativamente maiores de aumento de ADC. **Conclusões:** Há aumento significativo nos valores de ADC das lesões cervicais entre os exames de estadiamento e de controle pós-terapêutico nos pacientes com CEC de Cabeça e Pescoço tratados com

quimioterapia e radioterapia, bem como redução significativa no valor de SUV e nas dimensões das lesões. A distinção entre tecidos malignos e benignos é possível com elevada acurácia. Há concordância entre os valores de aumento de ADC e os demais critérios apenas nos pacientes classificados como resposta completa e não se observa concordância significativa entre a avaliação de resposta pelos métodos morfológicos e pelo 18FDG-PET-CT.

## SUMMARY

Martins EBL. **[Diffusion-weighted magnetic resonance, 18-FDG PET-CT and morphological criteria in evaluation of the head and neck squamous cell carcinoma therapeutic response]**. São Paulo; 2013. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

**Introduction:** Head and Neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treatment is a complex topic. Patients with initial tumors are usually treated by surgery or radiotherapy, while those with advanced tumors receiving combination therapy, consisting of surgery, radiation and chemotherapy, and a key factor is the evaluation of therapeutic response. Traditionally, the therapeutic response is assessed by morphological parameters such as the size of the lesions, and the most widely used is the RECIST criteria. In recent years functional methods have been developed, such as 18FDG-PET-CT and diffusion-weighted MRI. 18FDG-PET-CT is able to provide information related to glucose metabolism in various organs and tissues. The diffusion-weighted sequences exploiting the water molecules random motion principle in body tissues. Water molecules movement is more restricted in high cellularity tissues, such neoplastic tissues. There are few studies about diffusion MRI therapeutic response comparing this method with 18FDG-PET-CT. **Methods:** Were included 23 patients (75 lesions) with stage III and IV HNSCC, non-metastatic, with indication for neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy or chemoradiotherapy or curative chemotherapy and concomitant radiotherapy. Images (18FDG-PET-CT and Diffusion) were performed before and after treatment and calculated ADC and SUV values and size of lesions. Patients were classified according to conventional response evaluation criteria (RECIST and WHO), PET-CT response criteria, and these values were compared with the ADC values. **Primary Objective:** To compare the Apparent Diffusion Coefficient (ADC) variation before and after treatment in primary lesions and cervical metastases HNSCC treated with chemotherapy and / or radiotherapy, as well as dimensions and SUV

in <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT variations. **Secondary Objectives:** To evaluate ADC values in normal and neoplastic tissues, defining a cutoff value for distinguishing these by calculating sensitivity, specificity and accuracy; To compare ADC values variations with morphological and functional (<sup>18</sup>F-FDG-PET-CT) response criteria **Results:** Lesions had significantly lower ADC values compared to normal tissues in the same examination. When established cutoff of  $1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  there was obtained sensitivity of 91.3%, specificity of 93.3% and accuracy of 92.4% for distinguishing between benign and malignant tissues. There was a significant increase in ADC, SUV and dimensions reduction between the lesions in both moments. Patients classified as complete response by morphologic criteria had higher ADC increase than other groups. There was no significant differences in SUV values between the morphological response criteria groups. ADC values in <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT (PERCIST) complete metabolic response group had significantly higher increase. **Conclusions:** There is significant increase in ADC values of HNSCC lesions between pre-therapeutic and post-therapeutic exams in patients treated with chemotherapy and radiotherapy, as well a significant reduction in SUV and dimensions value. Distinction between benign and malignant tissues is possible with high accuracy. There is a significant concordance between the ADC increase in complete response patients. There was no significant concordance between morphological therapeutic response methods and <sup>18</sup>F-FDG-PET-CT in current study.

## LISTA DE TABELAS

|                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| <b>Tabela 1</b> | Idade, sexo, sítio primário, estadiamento clínico, número e lateralidade dos níveis linfonodais acometidos nos pacientes incluídos no estudo.....   | 23 |
| <b>Tabela 2</b> | Modalidades terapêuticas submetidas aos pacientes incluídos no estudo.....  | 25 |
| <b>Tabela 3</b> | Estimativa dos valores de ADC, erro padrão e intervalo de confiança (IC) nos tecidos normais, linfonodomegalias e lesão primária calculados nos exames de estadiamento.....   | 28 |
| <b>Tabela 4</b> | Classificação da resposta terapêutica dos pacientes segundo os critérios WHO, RECIST e PERCIST e variação percentual entre os valores de ADC pré e pós-terapêuticos, considerando para cada paciente a média aritmética das lesões..... | 34 |
| <b>Tabela 5</b> | Tempo de seguimento dos pacientes e status clínico atual.....   | 40 |
| <b>Tabela 6</b> | Valores das médias de ADC, SUV e dimensões nos grupos de pacientes sem evidência de doença (SED) e com recidiva clínica / óbito.....  | 41 |

## LISTA DE FIGURAS

|                 |   |    |
|-----------------|---|----|
| <b>Figura 1</b> | Valores de ADC mínimo calculados no tecido normal (mucosa faríngea não acometida), linfonodos acometidos e lesões primárias nos exames de estadiamento.....   | 27 |
| <b>Figura 2</b> | Valores de ADC médio nos ROI calculados nos tecidos normais (mucosa faríngea não acometida), linfonodos acometidos e lesões primárias.....  | 29 |
| <b>Figura 3</b> | Curva ROC demonstrando os valores de sensibilidade e especificidade para determinados valores de ADC na diferenciação entre tecido do revestimento mucoso da faringe normal e as lesões (primária e linfonodomegalias)..... | 30 |
| <b>Figura 4</b> | Gráfico de dispersão dos valores de ADC e SUV nas lesões neoplásicas calculadas nos exames de estadiamento.....   | 31 |
| <b>Figura 5</b> | Gráfico demonstrando a variação das médias de ADC e SUV das lesões entre os exames antes e após o tratamento.....   | 31 |
| <b>Figura 6</b> | Variação percentual dos valores de ADC, dimensões e SUV das lesões entre as medidas antes e após o tratamento.....  | 33 |
| <b>Figura 7</b> | Gráfico de correlação entre a variação dos valores de ADC e as diferentes categorias do critério WHO.....   | 35 |
| <b>Figura 8</b> | Gráfico de correlação entre a variação dos valores de ADC e as diferentes categorias do critério RECIST.....  | 35 |

|                  |  |    |
|------------------|--|----|
| <b>Figura 9</b>  | Gráfico de correlação entre a variação dos valores de ADC e as diferentes categorias de avaliação de resposta terapêutica pelos valores de SVU (PERCIST), onde 1 é resposta metabólica completa, 2 resposta parcial, 3 doença estável e 4 progressão metabólica..... | 36 |
| <b>Figura 10</b> | Gráficos de correlação entre a variação dos valores de SUV e as diferentes categorias dos critérios WHO e RECIST.....  | 37 |
| <b>Figura 11</b> | Imagens de estadiamento (A – D) e pós-terapêuticas (E – H) de paciente com CEC de base da língua e linfonomegalias cervicais.....  | 38 |
| <b>Figura 12</b> | Imagens de estadiamento (A – D) e pós-terapêuticas (E – H) de paciente com CEC de orofaringe e linfonomegalias cervicais..   | 39 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b><sup>18</sup>FDG</b>        | 18-flúor-2-deoxi-D-glicose  |
| <b><sup>18</sup>FDG-PET-CT</b> | Tomografia por emissão de pósitrons 18-flúor-2-deoxi-D-glicose – Tomografia Computadorizada |
| <b>ADC</b>                     | Coeficiente de difusão aparente   |
| <b>ADC min</b>                 | Coeficiente de difusão aparente mínimo  |
| <b>CEC</b>                     | Carcinoma epidermoide   |
| <b>DE</b>                      | Doença estável  |
| <b>EORTC</b>                   | Critérios da Organização Europeia para pesquisa e tratamento de Câncer.                     |
| <b>EPI</b>                     | Echo planar imaging   |
| <b>HPV</b>                     | Papilomavirus humano  |
| <b>IMRT</b>                    | Radioterapia com intensidade modulada   |
| <b>PD</b>                      | Progressão de doença  |
| <b>PERCIST</b>                 | PET Response Criteria in Solid Tumors   |
| <b>PET-CT</b>                  | Tomografia por emissão de pósitrons – Tomografia Computadorizada                            |
| <b>RC</b>                      | Resposta Completa   |
| <b>RECIST</b>                  | Response Criteria in Solid Tumors   |
| <b>RM</b>                      | Ressonância Magnética   |
| <b>ROI</b>                     | Região de interesse   |
| <b>RP</b>                      | Resposta parcial  |
| <b>SED</b>                     | Sem evidências de doença  |
| <b>SUV</b>                     | Standard uptake value   |
| <b>TNM</b>                     | Sistema de estadiamento tumoral   |
| <b>TPF</b>                     | Esquema de quimioterapia com docetaxel, cisplatina e 5-fluoruracil                          |
| <b>WHO</b>                     | Critérios da Organização Mundial de Saúde   |

# ÍNDICE

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Carcinoma epidermoide em Cabeça e Pescoço.....                       | 1         |
| 1.2      | Avaliação de resposta terapêutica – Métodos convencionais .....      | 2         |
| 1.3      | Avaliação de resposta terapêutica – Métodos Funcionais.....          | 4         |
| 1.3.1    | <sup>18</sup> FDG-PET-CT .....                                       | 4         |
| 1.3.2    | Ressonância Magnética com seqüências ponderadas em Difusão.....      | 6         |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>   | <b>10</b> |
| 2.1      | Objetivos primários.....   | 10        |
| 2.2      | Objetivos secundários .....  | 10        |
| <b>3</b> | <b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>                                    | <b>11</b> |
| 3.1      | Desenho do estudo .....  | 11        |
| 3.2      | Casuística.....  | 11        |
| 3.3      | Realização dos Exames .....  | 13        |
| 3.4      | Elegibilidade .....  | 13        |
| 3.4.1    | Critérios de Inclusão.....   | 13        |
| 3.4.2    | Critérios de Exclusão.....   | 14        |
| 3.5      | Variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas .....                | 14        |
| 3.6      | Ressonância Magnética com Difusão .....                              | 15        |
| 3.7      | <sup>18</sup> FDG-PET-CT .....                                       | 17        |
| 3.8      | Critérios morfológicos de avaliação de resposta – WHO e RECIST ..... | 19        |
| 3.9      | Aspectos éticos .....  | 20        |
| 3.10     | Análise Estatística .....  | 21        |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS .....</b>  | <b>22</b> |
| 4.1      | Casuística.....  | 22        |
| 4.1.1    | Pacientes.....   | 22        |
| 4.1.2    | Sítio e extensão da doença .....                                     | 22        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 4.1.3    | Tratamentos .....   | 24        |
| 4.2      | Parâmetros morfológicos – Dimensões das lesões .....          | 25        |
| 4.3      | <sup>18</sup> FDG-PET-CT .....                                | 26        |
| 4.4      | Difusão .....   | 26        |
| 4.4.1    | Valores de ADC (ADC mediano) .....                            | 26        |
| 4.4.2    | ADC mínimo .....  | 27        |
| 4.4.3    | Valores de ADC nos tecidos acometidos x tecidos normais.....  | 28        |
| 4.4.4    | Correlação ADC x SUV .....                                    | 30        |
| 4.5      | Resposta terapêutica.....                                     | 32        |
| 4.5.1    | Variação nos valores de dimensões, ADC e SUV nas lesões ..... | 32        |
| 4.5.2    | Crterios Morfológicos (WHO e RECIST).....                     | 33        |
| 4.5.3    | Crterios Morfológicos x ADC.....                              | 34        |
| 4.5.4    | Avaliação de Resposta – Crterio PERCIST .....                 | 36        |
| 4.5.5    | Crterio PERCIST x ADC .....                                   | 36        |
| 4.5.6    | Crterios morfológicos x SUV .....                             | 37        |
| 4.6      | Seguimento Clnico .....                                       | 40        |
| <b>5</b> | <b>DISCUSSÃO .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>  | <b>54</b> |
| <b>7</b> | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                       | <b>55</b> |

## **ANEXOS**

**Anexo 1** Termo de consentimento livre e esclarecido

**Anexo 2** Ficha de coleta de dados

# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 CARCINOMA EPIDERMÓIDE EM CABEÇA E PESCOÇO**

O carcinoma epidermóide (CEC) é o tipo histológico mais comum de tumor da cabeça e pescoço, correspondendo a aproximadamente 95% dos casos. Representam 5% das neoplasias recém-diagnosticadas, com 644.000 casos novos e 350.000 mortes por ano no mundo. Os principais sítios anatômicos acometidos são cavidade nasal, seios paranasais, nasofaringe, orofaringe, cavidade oral, laringe e hipofaringe (KOWALSKI et al. 2006).

Dentre os fatores implicados no prognóstico destes pacientes, destacam-se o estadiamento, condição clínica do paciente e fatores tais como tabagismo, uso de álcool e infecção pelo HPV, que tem melhor prognóstico, devido a melhor resposta terapêutica (KOWALSKI et al. 2006).

O tratamento dos tumores de cabeça e pescoço é altamente complexo e varia de acordo com diferentes sítios anatômicos, a dificuldade de acesso a esses sítios e da importância em preservar órgãos e estruturas (KOWALSKI et al. 2006).

Em geral, pacientes com tumores iniciais são tratados por cirurgia ou radioterapia, enquanto aqueles com tumores avançados recebem terapias combinadas, combinando-se em variadas sequências cirurgia, radioterapia e quimioterapia (KOWALSKI et al. 2006).

Nos anos recentes, a quimioterapia tem assumido um papel maior no tratamento da doença localmente avançada, sendo utilizada em diferentes estratégias: indução ou neoadjuvante, concomitante à radioterapia e adjuvante, isoladas ou em combinação. Em metanálise publicada por PIGNON et al. em 2000 evidenciou-se benefício na associação de quimioterapia ao tratamento local para CEC localmente avançado em cabeça e pescoço. Avaliados 63 estudos contendo 10 741 pacientes, submetidos a tratamento locorregional com ou sem quimioterapia, observou-se ganho significativo de sobrevida de 4% em 2 e 5 anos em favor da associação de quimioterapia (PIGNON et al. 2000). A preservação de órgãos com tratamento clínico, pela associação de quimioterapia e radioterapia, reservando-se ressecção cirúrgica aos não respondedores, é uma realidade. Entretanto, aguardam-se resultados consolidados da sequência ideal dessas modalidades, em termos de controle local e sobrevida. Quanto à quimioterapia neoadjuvante, a tendência em muitos centros é pelo uso de docetaxel com cisplatina e 5-fluorouracil como regime de indução (HITT et al. 2006).

## **1.2 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA – MÉTODOS CONVENCIONAIS**

Um fator primordial no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço é a avaliação da resposta terapêutica. Tradicionalmente a resposta terapêutica é avaliada por parâmetros morfológicos, como as dimensões das lesões,

através de critérios de avaliação de resposta terapêutica, sendo que os mais usados são o RECIST e os da Organização Mundial de Saúde (WHO) e suas variantes (PARK et al. 2003).

Ambos os métodos baseiam-se na medida das dimensões das lesões em métodos de imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética). No RECIST é utilizado como parâmetro o maior diâmetro da lesão e quando existem mais de uma, é utilizada a soma dos maiores diâmetros das lesões alvo. Já nos critérios da WHO é considerada a soma do produto de dois diâmetros das lesões alvo. Segundo os critérios da WHO é considerada resposta completa o desaparecimento de todas as lesões conhecidas, resposta parcial uma redução de 50% na soma do produto dos diâmetros das lesões, progressão de doença um aumento de 25% ou surgimento de lesões novas e doença estável a ausência de critérios de resposta parcial ou progressão de doença. Pelos critérios de WHO modificados, considera-se como resposta parcial uma redução de 25%. Já pelos critérios RECIST é considerada resposta completa o desaparecimento de todas as lesões conhecidas, resposta parcial uma redução de 30% no produto das lesões, progressão de doença um aumento de 20% ou surgimento de lesões novas e doença estável a ausência de critérios de resposta parcial ou progressão de doença (PARK et al. 2003).

### **1.3 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA – MÉTODOS FUNCIONAIS**

Nos últimos anos têm sido desenvolvidos métodos funcionais de avaliação por imagem de tumores, dentre os quais se destacam o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT e a ressonância magnética com sequências ponderadas em difusão.

#### **1.3.1 $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT**

O  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT é capaz de fornecer informações relacionadas ao metabolismo da glicose nos diversos órgãos e tecidos. As células neoplásicas apresentam consumo aumentado de glicose em relação à maioria das células normais. Além disso, são obtidas imagens anatômicas através de uma tomografia computadorizada, realizando-se uma fusão das imagens, obtendo assim informações anatômicas e funcionais. O nível de concentração pode ser expresso através de uma análise semi-quantitativa simples, sendo este índice conhecido como valor de captação padrão (Standard Uptake Value-SUV). Quanto maiores os níveis de SUV maior a atividade metabólica do tecido (SUBRAMANIAM et al. 2010).

O  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT tem sido bastante estudado em carcinomas de cabeça e pescoço, tendo sido demonstrada importância no auxílio do planejamento de radioterapia, além de posteriores tomadas de decisões terapêuticas com relação a esvaziamento cervical e abordagem do tumor primário ao término do tratamento irradiante, questões estas que ganham

relevância pelo crescente uso de radioterapia associada à quimioterapia nesta entidade. Também tem sido estudado seu uso em avaliação de resposta terapêutica e no diagnóstico de recidivas (SUBRAMANIAM et al. 2010).

A avaliação de resposta através do  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT pode ser realizada através da variação absoluta nos valores de SUV ou utilizando critérios de avaliação de resposta. Os dois critérios mais utilizados são o PERCIST e EORTC, sendo que ambas se baseiam na variação dos valores de SUV máximo das lesões alvo e classificam as lesões em resposta metabólica completa, resposta metabólica parcial, progressão de doença e doença estável. No PERCIST há classificação em resposta metabólica completa quando há resolução completa da elevação do SUV, com valores semelhantes ao dos tecidos vizinhos; doença progressiva quando há aumento nos valores de SUV superior a 30% nas lesões alvo; resposta metabólica parcial quando há redução de pelo menos 30% no SUV das lesões alvo e doença estável quando há aumento inferior a 30% ou redução inferior a 30% (FIGUEIRAS et al. 2011).

Já no EORTC doença progressiva quando há aumento nos valores de SUV superior a 25% nas lesões alvo; resposta metabólica parcial quando há redução de pelo menos 15% no SUV das lesões alvo e doença estável quando há aumento inferior a 25% ou redução inferior a 15% (FIGUEIRAS et al. 2011).

### 1.3.2 Ressonância Magnética com sequências ponderadas em Difusão

As sequências ponderadas em difusão exploram o princípio do movimento randômico das moléculas de água nos tecidos do corpo humano. Tal movimento é influenciado, por exemplo, por membranas celulares e por macromoléculas. A movimentação das moléculas de água é mais restrita em tecidos com elevada celularidade, tais como alguns tecidos tumorais (KOH e COLLINS 2007; HERMANS 2010).

As sequências ponderadas em difusão são variações das sequências ponderadas em T2, acrescidas de um par de pulsos simétricos de gradiente ao redor do pulso de refasamento de 180°. As moléculas que permanecem estáticas entre os dois pulsos não sofrerão alteração na intensidade de sinal, pois após os pulsos se anularão, enquanto que as moléculas que se movimentaram entre os dois pulsos sofrerão queda de sinal, pois não haverá o refasamento completo (KOH e COLLINS 2007; CHAWLA et al. 2009).

Existe um parâmetro que quantifica a suscetibilidade dos tecidos à difusão, que é usada para estimar o grau de mobilidade das moléculas de água nestes tecidos, que é o Coeficiente Aparente de Difusão (ADC). Tal medida se baseia no fato de que a difusão pode ser influenciada pela amplitude, duração e intervalo entre os pulsos de gradiente aplicados. Nos aparelhos de ressonância utilizados variação desses aspectos pode ser representada pelo parâmetro “valor b”, que é proporcional à eles. As moléculas que apresentam alto grau de mobilidade (por exemplo, no espaço intravascular) apresentam queda da intensidade de sinal com pequenos valores b (50-100 s/mm<sup>2</sup>) enquanto que as moléculas com pequeno grau de

mobilidade apresentam queda de sinal apenas com elevados valores  $b$  ( $1000 \text{ s/mm}^2$ ). Normalmente são adquiridas pelo menos duas sequências de difusão com valor  $b$  distintos, sendo que a relação entre a intensidade de sinal entre as duas (através de uma equação logarítmica) é utilizada para calcular o ADC. Quanto menor o valor de ADC de um tecido menor a mobilidade das moléculas de água neste tecido tumorais (KOH e COLLINS 2007).

Nos últimos anos tem se estudado bastante sobre as aplicações da difusão. Seu uso mais difundido é na análise dos acidentes vasculares cerebrais isquêmicos agudos, sendo reconhecido como o método que mais precocemente mostra alterações parenquimatosas. Na oncologia tem sido estudada para diagnóstico, na diferenciação de tecido tumoral de edema peri-tumoral, na diferenciação de lesões benignas de malignas, diagnóstico de recorrências e mais recentemente na avaliação de resposta terapêutica (CHARLES-EDWARDS e DE SOUZA 2006; BLACKLEDGE et al. 2009).

Em relação às aplicações da difusão em lesões de cabeça e pescoço, muitos trabalhos têm sido publicados nos últimos anos.

Quanto à diferenciação de lesões benignas e malignas, SRINIVASAN et al. (2008) compararam os valores de ADC entre lesões cervicais malignas e benignas e mostraram que nas lesões malignas os valores eram significativamente menores, sendo proposto como ponto de corte  $1,3 \times 10^{-3}$  para diferenciação.

WANG et al. (2001) compararam os valores de ADC em carcinomas, linfomas e lesões benignas da região cervical. Os valores de ADC nos

linfomas foram significativamente menores que nos carcinomas que por sua vez foram menores que os valores encontrados nos tumores benignos. Utilizando como ponto de corte o valor de  $1,22 \times 10^{-3}$  para diferenciação de linfomas de carcinomas a acurácia foi de 86%, sensibilidade de 84 % e especificidade de 91%. MAEDA et al. (2005) compararam os valores de ADC entre linfomas e carcinomas cervicais. O valor médio de ADC nos linfomas foi de  $0,65 \times 10^{-3}$  e para os carcinomas foi de  $0,76 \times 10^{-3}$ . Utilizando como ponto de corte o valor de  $0,76 \times 10^{-3}$  a acurácia para a diferenciação foi de 98%.

DE BONDT et al. (2009) estudaram os valores de ADC em 219 linfonodos cervicais, sendo a maioria menor que 10 mm, antes do esvaziamento cervical, comparando com dados histopatológicos. A difusão mostrou-se melhor que dados morfológicos e que o tamanho para o diagnóstico de comprometimento linfonodal. Utilizando como ponto de corte o valor de ADC de  $1,0 \times 10^{-3}$  a sensibilidade foi de 92,3% e a especificidade foi de 83,9%.

ABDEL RAZEK et al. (2007) estudaram os valores de ADC em 32 pacientes com suspeita clínica de recorrência pós cirurgia e radioterapia. Naqueles onde foi comprovada a recidiva tumoral o valor de ADC médio foi de  $1,17 \times 10^{-3}$  enquanto nos que apresentavam apenas alterações pós-terapêuticas cicatriciais o valor de ADC foi de  $2,07 \times 10^{-3}$ . Utilizando como ponto de corte o valor de  $1,3 \times 10^{-3}$  a sensibilidade foi de 84%, a especificidade foi de 90% e a acurácia de 87% para o diagnóstico de

recidiva tumoral. O valor preditivo positivo foi de 94% e o valor preditivo negativo foi de 76%.

KING et al. (2010) avaliaram os valores de ADC antes, durante e após o tratamento com quimioterapia e radioterapia. Mostraram que um valor de ADC inferior a  $1,4 \times 10^{-3}$  após 6 semanas após o tratamento e uma queda nos valores de ADC após o tratamento foram preditores fortes da recidiva tumoral.

Na prática clínica em oncologia de cabeça e pescoço o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT já vem sendo bastante utilizado, enquanto que a difusão apresenta ainda uso limitado a protocolos de pesquisa. Há ainda carência de estudos na literatura sobre a avaliação de resposta terapêutica com difusão. Não há consenso sobre a melhor técnica a ser utilizada, sobre os valores de ADC considerados e são escassos os estudos na literatura comparando ambos os métodos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS**

1. Comparar a variação do Coeficiente Aparente de Difusão obtido por Ressonância Magnética antes e após o tratamento nas lesões primárias e metástases cervicais de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço submetidos a tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, bem como as variações nas dimensões e no valor de SUV calculado no  $^{18}\text{FDG}$ -PET-CT.
2. Comparar as variações dos valores do ADC antes e depois de tratamento com as classificações de resposta terapêutica pelos critérios morfológicos (WHO e RECIST) e funcionais ( $^{18}\text{FDG}$ -PET-CT).

### **2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Avaliar os valores de ADC em tecidos neoplásicos e normais, definindo ponto de corte para distinção destes, calculando sensibilidade, especificidade e acurácia;

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo longitudinal, prospectivo, unicêntrico, não randomizado.

#### 3.2 CASUÍSTICA

Pacientes atendidos no Hospital A. C. Camargo com diagnóstico de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, estádios III e IV não metastáticos à distância, ressecáveis ou irressecáveis, com indicação para tratamento com quimioterapia neoadjuvante seguido de radioterapia ou quimioradioterapia ou tratamento com quimioterapia e radioterapia concomitantes.

Os pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante também estavam incluídos no projeto **“Uso do <sup>18</sup>FDG-PET-CT como Preditor de Eficácia para Controle Locorregional e Sobrevida em Carcinoma Epidermóide de Cabeça e Pescoço”**, que está sendo conduzido pelos departamentos de Oncologia Clínica e Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia. Os pacientes deste estudo realizam exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética e o PET-CT) para estadiamento e avaliação de resposta terapêutica no Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo. Nestes momentos foi acrescentada a

avaliação através da ressonância magnética com sequências ponderadas em difusão.

Também foram incluídos pacientes com indicação para realização de quimioterapia e radioterapia atendidos no departamento de diagnóstico por imagem do Hospital A.C. Camargo para exames de estadiamento (Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética). Para estes pacientes foi acrescida a avaliação através da ressonância magnética com difusão.

Foram incluídos pacientes no período de janeiro de 2010 a outubro de 2012.

No total foram incluídos 23 pacientes totalizando 75 lesões. Desses 23 pacientes 19 realizaram exames pelo menos em dois dos momentos previstos e 4 somente exames de estadiamento devido a ocorrência de óbitos precoces ou perda de seguimento. Dessa forma, foi utilizado n de 19 pacientes para as análises de resposta terapêutica de acordo com os critérios de avaliação, que levam em conta a avaliação global de cada paciente e de 23 para as análises que comparavam lesões com tecidos normais do próprio paciente. Foram também realizadas análises que levaram em conta cada lesão individualmente (n =75), como a avaliação das dimensões, valores de SUV e ADC nos exames de estadiamento, comparação com os tecidos normais e cálculo da variação destes valores entre os exames pré e pós-terapêuticos destas.

### **3.3 REALIZAÇÃO DOS EXAMES**

Os exames ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT e Difusão) foram realizados até 1 dia antes do início do primeiro ciclo de quimioterapia, para estadiamento, assim como 8 a 12 semanas após o término da radioterapia para avaliação da resposta. Os pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante também realizaram exames no 14º dia do ciclo um, com o intuito de avaliar resposta terapêutica precoce. Os exames de Ressonância Magnética com Difusão foram realizados no mesmo dia no qual o paciente realizou o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT.

### **3.4 ELEGIBILIDADE**

#### **3.4.1 Critérios de Inclusão**

- Diagnóstico histológico de carcinoma epidermóide primitivo de orofaringe, hipofaringe, laringe e cavidade oral.
- Tumores dos estádios III e IV.
- Pacientes com condições clínicas que permitam quimioterapia neoadjuvante com o esquema TPF (docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil) ou radioterapia associada a quimioterapia com platina.
- Adultos entre 18 e 70 anos.

- Ausência de tratamentos prévios do tumor como cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, exceto biópsia da lesão e traqueostomia.
- Expectativa de vida estimada de pelo menos 6 meses.
- Aderência do paciente e proximidade geográfica que permitam acompanhamento adequado.
- Aceitação para participar do estudo como voluntário e assinatura de consentimento pós-informado.

#### **3.4.2 Critérios de Exclusão**

- Contraindicações à realização de Ressonância Magnética (possuir marca-passo cardíaco, implantes metálicos ou claustrofobia).
- Gravidez ou lactação.
- Outra neoplasia primária (exceto carcinoma basocelular de pele adequadamente tratado).
- Presença de doença psiquiátrica severa.

### **3.5 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS**

Foram colhidos em prontuários os seguintes dados referentes aos pacientes, utilizando ficha de coleta de dados (Anexo 2):

- Idade: Idade no momento do diagnóstico em anos;
- Gênero: masculino ou feminino;
- Localização da lesão: Cavidade oral (lábio, assoalho da boca, língua oral, palato duro, trígono retromolar, mucosa alveolar, mucosa jugal);

Orofaringe (base da língua, região amigdaliana, palato mole);  
Hipofaringe (seio piriforme, região pós-cricoide); laringe (supraglótica,  
glótica, infraglótica);

- Lateralidade: Direita, esquerda ou bilateral;
- Estadiamento: TNM, de acordo com AJCC / 2010 – 7ª edição (EDGE et al. 2010);
- Linfonodos cervicais acometidos: identificados em níveis (I a VII), segundo os critérios da American Joint Committee on Cancer (SILVERMAN 2005). Avaliados ainda o número de níveis acometidos e lateralidade.
- Quimioterapia neoadjuvante com esquema TPF: sim ou não.
- Realização de quimioterapia: sim ou não e droga utilizada.
- Realização de radioterapia: sim ou não e tipo (IMRT, 3D, 2D) e dose utilizada.
- Realização de cirurgia de resgate: sim ou não.
- Seguimento pós-terapêutico: classificados em SED (sem evidência de doença), recidiva locorregional, recidiva à distância, óbito e de acordo com o tempo de seguimento em meses).

### **3.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM DIFUSÃO**

Os exames de Ressonância magnética (RNM) foram realizados em aparelho de RNM de 1.5 T (Signa Excite HDX; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) com bobina específica para região cervical. Antes da sequência

ponderada em difusão foram realizadas sequências convencionais, incluindo sequência spin-echo ponderado em T2 com supressão de gordura e T1. A sequência de difusão foi realizada utilizando-se a sequencia single-shot echo-planar imaging (EPI) no plano axial, com os seguintes parâmetros:  $b=0$  e  $1000 \text{ s/mm}^2$ ; TR/TE 2000/75 ms; matriz 256 x 256; FOV: 230 mm; NEX: 16; espessura de corte, 4 mm; intervalo: 0 mm;

As imagens foram transferidas para estação de trabalho (Advantage Windows versão 4.2\_07; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) e a sequência difusão foi pós-processada com o software comercial (Functool; GE Healthcare, Milwaukee, EUA), com o objetivo de obter mapas de ADC (preto/branco e colorido). Os mapas de ADC de cada lesão foram calculados usando os dois valores  $b$ .

As imagens foram analisadas pela definição das áreas de interesse (ROI) e submetidas ao estudo da difusão através de critérios adotados. O ADC foi calculado levando em consideração o tamanho real da lesão, áreas de tumor viável através da seleção de áreas interesse (ROI) de acordo com a interpretação das imagens obtidas por radiologista especialista em Ressonância Magnética em Cabeça e Pescoço. Foram desconsideradas as áreas de liquefação, sugestivas de necrose no interior das lesões.

Foram calculados os valores de ADC nas lesões primárias, nas linfonodomegalias e em área de tecido normal do paciente para comparação (revestimento mucoso faríngeo em área não acometida).

Foram calculados os valores de ADC mínimo, correspondendo ao menor valor de ADC presente no ROI e ADC mediano, correspondendo à média dos valores de ADC dentro do ROI.

O cálculo do coeficiente aparente de difusão foi realizado para todas as lesões, realizado automaticamente pelo programa da Workstation de análise após a delimitação dos ROI, de acordo com a seguinte equação:  $ADC = - (\ln (Sh/Si)) / (bh - bi)$ . Sh e Si são as intensidades de sinais na região de interesse obtidas através da diferença entre dois fatores de gradientes (bh e bi). No presente estudo foram considerados como fator de gradiente máximo (bh) o valor de 1000 sec/mm<sup>2</sup> e o fator de gradiente mínimo (bi) o valor de 0 sec/mm<sup>2</sup>.

### **3.7 <sup>18</sup>FDG-PET-CT**

Todos os exames de <sup>18</sup>FDG-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. Os pacientes fizeram jejum de 6 horas para a realização do exame. Após punção de acesso venoso periférico foi realizada a injeção venosa do <sup>18</sup>FDG. Os pacientes foram orientados para evitar atividade física e falar excessivamente antes e após a injeção do <sup>18</sup>FDG e orientados para se alimentarem após a injeção.

A obtenção das imagens do  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT foi feita cerca de 90 minutos após a injeção venosa do  $^{18}\text{F}$ FDG e a duração do exame desde a aquisição das imagens até a verificação da qualidade das mesmas é de cerca de 25 minutos. O exame consistiu na aquisição da CT sem contraste seguida do PET, englobando desde o segmento cefálico até o terço médio das coxas.

Na análise dos exames de  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT foram consideradas áreas de concentração anômala do  $^{18}\text{F}$ FDG, sendo realizada a avaliação quantitativa (através da medida dos valores de concentração padrão do  $^{18}\text{F}$ FDG ou SUV máximo nas áreas anômalas encontradas).

Foi avaliada redução de atividade metabólica pelo  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT (mensuração da queda do SUV) entre os exames pré e pós-terapêuticos, bem como os valores isoladamente. De acordo com a variação do SUV no  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT, os pacientes classificados segundo os critérios PERCIST. Foram classificados como apresentando resposta metabólica completa (RC) quando houve resolução completa da elevação do SUV, com valores semelhantes ao dos tecidos vizinhos; progressão de doença (PD) quando há aumento nos valores de SUV superior a 30% nas lesões alvo; resposta metabólica parcial (RP) quando há redução de pelo menos 30% no SUV das lesões alvo e doença estável (DE) quando há aumento inferior a 30% ou redução inferior a 30%.

### **3.8 CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA – WHO E RECIST**

Foram considerados para comparação os critérios da WHO e RECIST.

Os critérios WHO, que utilizam dois diâmetros da lesão, sendo as formas de resposta assim classificadas:

Resposta completa (RC): desaparecimento de toda doença conhecida, seja clinicamente, radiologicamente ou por endoscopia / biópsias.

Resposta parcial (RP): em caso de doença bidimensionalmente mensurável, redução em pelo menos 50% da soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares maiores em todas as lesões mensuráveis. Em caso de lesões unidimensionalmente mensuráveis, redução em pelo menos 30% da soma dos diâmetros de todas as lesões. Não é necessário que todas as lesões regridam para qualificar RP, porém nenhuma lesão pode ter progredido ou aparecido.

Doença estável (DE): para doença bidimensionalmente mensurável < 50% de diminuição e < 25% de aumento no tamanho da soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares maiores de todas as lesões mensuráveis observadas antes do tratamento. Para doença unidimensionalmente mensurável, < 50% de redução e < 25% de aumento da soma do diâmetro de todas as lesões observadas antes do tratamento. Não devem aparecer novas lesões.

Doença progressiva (PD): > 25% de aumento de tamanho de pelo menos uma lesão mensurável (DP) comparação às medidas basais.

Já pelos critérios RECIST foi considerada a mensuração do maior diâmetro das lesões alvo, sendo considerada resposta completa o desaparecimento de todas as lesões conhecidas, resposta parcial uma redução de 30% no produto das lesões, progressão de doença um aumento de 20% ou surgimento de lesões novas e doença estável a ausência de critérios de resposta parcial ou progressão de doença.

### **3.9 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – Hospital A.C. Camargo e aprovado pelo mesmo, sob o número 1486/10. Os procedimentos e materiais citados neste projeto estão de acordo com protocolos e estudos controlados publicados na literatura. Todos os pacientes incluídos no estudo foram esclarecidos quanto aos objetivos e métodos utilizados na pesquisa e incluídos somente após concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Anexo 1.

A aquisição do método de imagem adicional não interferiu em outros projetos em andamento e os dados não foram utilizados na condução clínica do paciente. Os investigadores das especialidades oncologia clínica, cirurgia de cabeça e pescoço e radioterapia foram cegos para os resultados das sequências ponderadas em difusão.

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Descrições das variáveis estudadas foram apresentadas por meio de distribuições de frequências absolutas e relativas ou por meio das principais medidas resumo como média, mediana, desvio padrão e valores de mínimo e máximo.

Na análise estatística foi utilizado o teste t de *Student* (ou não paramétrico de Mann-Whitney, conforme indicação) para comparação de variáveis escalares entre dois grupos.

Para estudo das variáveis categóricas foram utilizados o Teste do qui-quadrado de Pearson com correção de Yates para avaliação da significância estatística ou Teste Exato de Fisher.

Modelos de Análise de Variância com Medidas Repetidas segundo PINHEIRO e BATES (2000), que contemplam a estrutura de dependência entre as observações geradas por um mesmo paciente devido às suas múltiplas lesões, foram utilizados para correlacionar o coeficiente de difusão aparente (ADC) com o tipo de tecido (normal ou tumor) e para avaliar a variação nos valores de ADC nos instantes pré e pós tratamento. Com o intuito de classificar as lesões em benignas ou tumorais utilizou a curva *Receiver operating curve-ROC*.

O software estatístico livre R versão 2.15.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) foi utilizado nas análises e o nível de significância adotado foi o de 5%.

## **4 RESULTADOS**

### **4.1 CASUÍSTICA**

#### **4.1.1 Pacientes**

No total foram avaliadas 75 lesões em um total de 23 pacientes. Desses 23 pacientes 19 realizaram exames antes e após o tratamento e 4 somente exames de estadiamento devido a ocorrência de óbitos ou perda de seguimento. Dessa forma, foi utilizado n de 19 pacientes para as análises de resposta terapêutica e 23 para as análises que comparavam lesões com tecidos normais do próprio paciente.

A maioria dos pacientes (21) era do sexo masculino, correspondendo a 91%. A media aritmética das idades foi 56 (46 – 69) anos e a mediana 55 anos.

#### **4.1.2 Sítio e extensão da doença**

A maioria dos tumores primários estava localizada na orofaringe (60%), 17% estavam localizadas na laringe, 9% na hipofaringe, 9% acometendo múltiplos sítios (orofaringe e cavidade oral) e 4% apresentavam sítio primário desconhecido.

Todos tinham linfonodomegalias em pelo menos 1 sítio. Em 48 % havia acometimento bilateral e 52 % acometimento unilateral. A média do

número de sítios acometidos era de 2,5 e a mediana 2 e a maior parte dos pacientes tinha apenas 1 nível linfonodal acometido (34%).

A maioria dos pacientes era do estadiamento clínico IV (74%) e os demais do estadiamento clínico III (26%) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Idade, sexo, sítio primário, estadiamento clínico, número e lateralidade dos níveis linfonodais acometidos nos pacientes incluídos no estudo.

| PACIENTE Nº | IDADE | SEXO | SITIO PRIMÁRIO                        | ESTADIAMENTO | Nº DE NÍVEIS ACOMETIDOS | LATERALIDADE LINFONODOS |
|-------------|-------|------|---------------------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| 1           | 47    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA E)               | T4N1M0 IVa   | 4                       | BILATERAL               |
| 2           | 54    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA D)               | T3N3M0 IVb   | 3                       | BILATERAL               |
| 3           | 50    | M    | OROFARINGE (BASE DA LÍNGUA BILATERAL) | T4N2bM0 IVa  | 3                       | BILATERAL               |
| 4           | 48    | F    | LARINGE SUBGLÓTICA BILATERAL          | T3N2M0 IVa   | 1                       | DIREITA                 |
| 5           | 65    | M    | OROFARINGE (BASE DA LÍNGUA D)         | T3N2bM0 IVa  | 2                       | BILATERAL               |
| 6           | 55    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA E)               | T2N2bM0 IVa  | 4                       | BILATERAL               |
| 7           | 59    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA D)               | T3N1M0 III   | 1                       | DIREITA                 |
| 8           | 60    | M    | OROFARINGE (BASE DA LÍNGUA BILATERAL) | T2N2cM0 IVa  | 6                       | BILATERAL               |
| 9           | 57    | M    | LARINGE SUPRAGLÓTICA D                | T3N2cM0 IVa  | 6                       | BILATERAL               |
| 10          | 55    | M    | OROFARINGE (BASE DA LÍNGUA E)         | T2N3M0 IVb   | 2                       | ESQUERDA                |
| 11          | 58    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA E)               | T1N2cM0 IVa  | 1                       | ESQUERDA                |
| 12          | 51    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA D)               | T3N1M0 III   | 1                       | DIREITA                 |
| 13          | 68    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA E)               | T3N1M0 III   | 1                       | ESQUERDA                |
| 14          | 53    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA D)               | T3N2bM0 IVa  | 1                       | DIREITA                 |
| 15          | 46    | M    | OROFARINGE (BASE DA LÍNGUA D)         | T3N1M0 III   | 2                       | DIREITA                 |
| 16          | 59    | M    | LARINGE GLÓTICA E                     | T3N1M0 III   | 1                       | DIREITA                 |
| 17          | 53    | F    | LARINGE SUPRAGLÓTICA E                | T3N1M0 III   | 2                       | BILATERAL               |
| 18          | 53    | M    | OROFARINGE (AMIGDALA D)               | T4N2M0 IVa   | 3                       | BILATERAL               |
| 19          | 60    | M    | DESCONHECIDO                          | TXN3M0 IVb   | 1                       | DIREITA                 |
| 20          | 50    | M    | OROFARINGE (BASE DA LÍNGUA BILATERAL) | T4N3M0 IVb   | 4                       | BILATERAL               |
| 21          | 57    | M    | HIPOFARINGE (SEIO PIRIFORME E)        | T3N2M0 IVa   | 2                       | ESQUERDA                |
| 22          | 60    | M    | OROFARINGE (BASE DA LÍNGUA BILATERAL) | T4N3M0 IVb   | 4                       | BILATERAL               |
| 23          | 69    | M    | HIPOFARINGE (SEIO PIRIFORME D)        | T3N2bM0 IVa  | 2                       | DIREITA                 |

### 4.1.3 Tratamentos

Todos os pacientes foram submetidos à quimioterapia, sendo que 70% à quimioterapia neoadjuvante (TPF) e concomitante a radioterapia, 30% apenas a quimioterapia concomitante a radioterapia e dois apenas a quimioterapia neoadjuvante, pois evoluíram com óbito antes do tratamento definitivo. Dentre as drogas utilizadas na quimioterapia, concomitante à radioterapia, a carboplatina foi utilizada em 48%, cisplatina em 48% e paclitaxel em 4% (Tabela 2).

A maior parte dos pacientes (91%) foi submetida à radioterapia, sendo que 61% à *Intensity-Modulated Radiation Therapy*-IMRT, 33% à radioterapia 3D e 5% à radioterapia 2D. Em todos os casos foi utilizada nas lesões foi de 70-70,4 Gy (Tabela 2).

Apenas 3 pacientes (14%) foram submetidos à cirurgia de resgate.

**Tabela 2** - Modalidades terapêuticas submetidas aos pacientes incluídos no estudo.

| PACIENTE<br>Nº | QT<br>NEOADJUVANTE | RT E QT CONCOMITANTES |         |         | CIRURGIA DE<br>RESGATE |
|----------------|--------------------|-----------------------|---------|---------|------------------------|
|                |                    | QT                    | TIPO RT | DOSE RT |                        |
|                |                    |                       |         | (GY)    |                        |
| 1              | TPF                | CARBOPLATINA          | 2D      | 70,4    | NÃO                    |
| 2              | TPF                | CISPLATINA            | IMRT    | 66      | SIM                    |
| 3              | TPF                | CISPLATINA            | 3D      | 70,4    | NÃO                    |
| 4              | TPF                | CARBOPLATINA          | 3D      | 70      | NÃO                    |
| 5              | TPF                | CARBOPLATINA          | 3D      | 70,4    | NÃO                    |
| 6              | TPF                | PACLITAXEL            | 3D      | 70,4    | NÃO                    |
| 7              | TPF                | CARBOPLATINA          | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 8              | TPF                | CARBOPLATINA          | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 9              | TPF                | CARBOPLATINA          | IMRT    | 70      | SIM                    |
| 10             | TPF                | CARBOPLATINA          | 3D      | 70      | NÃO                    |
| 11             | TPF                | X                     | X       | X       | NÃO                    |
| 12             | TPF                | CISPLATINA            | 3D      | 70      | NÃO                    |
| 13             | X                  | CARBOPLATINA          | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 14             | TPF                | CARBOPLATINA          | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 15             | TPF                | CARBOPLATINA          | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 16             | X                  | CISPLATINA            | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 17             | X                  | CISPLATINA            | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 18             | TPF                | CISPLATINA            | 3D      | 70,4    | NÃO                    |
| 19             | X                  | CISPLATINA            | IMRT    | 70      | SIM                    |
| 20             | X                  | CISPLATINA            | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 21             | TPF                | X                     | X       | X       | NÃO                    |
| 22             | X                  | CISPLATINA            | IMRT    | 70      | NÃO                    |
| 23             | X                  | CISPLATINA            | IMRT    | 70      | NÃO                    |

#### 4.2 PARÂMETROS MORFOLÓGICOS – DIMENSÕES DAS LESÕES

Foi realizada a mensuração bidimensional das lesões primárias nos exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética. A média aritmética das lesões foi, para o maior diâmetro axial, 3,4 cm (0,8 - 8,0 cm), a mediana 3,0 cm e para o menor eixo axial a média aritmética foi 2,3 cm (0,5 – 7,6 cm) e a mediana 2,3 cm. Já para os linfonodos a média aritmética

das dimensões no maior diâmetro axial foi 2,3 cm (0,8 – 6,3 cm), a mediana 2,0 cm e para o menor diâmetro axial foi 1,7 cm (0,6 – 5 cm) e a mediana 1,4 cm.

### **4.3 <sup>18</sup>FDG-PET-CT**

Foi realizada a mensuração dos valores de SUV máximo nas lesões, Nas lesões primárias a média aritmética dos valores de SUV máximo foi de 8,1 (2,6 – 15,1), a mediana 7,9, com desvio padrão de 3,2.

Para as linfonodomegalias a média aritmética foi de 4,7 (1,3 – 17,1) e a mediana 3,6, com desvio padrão de 3,2.

A média dos valores de SUV nas lesões primárias foi 70% maior que nas linfonodomegalias, sendo tal diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

### **4.4 DIFUSÃO**

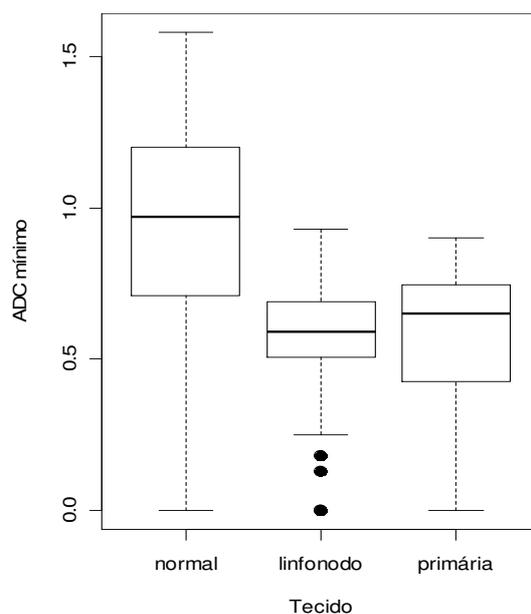
#### **4.4.1 Valores de ADC (ADC mediano)**

Foi realizada a mensuração dos valores de ADC nas lesões dos exames de estadiamento. Nas lesões primárias a média aritmética dos valores de ADC foi de 0,91 (0,68 – 1,31), a mediana 0,88, com desvio padrão de 0,14. Para as linfonodomegalias a média aritmética foi de 0,85 (0 – 1,26) e a mediana 0,87, com desvio padrão de 0,19.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de ADC calculados nas lesões primárias e nos linfonodos acometidos.

#### 4.4.2 ADC Mínimo

Foram calculados os valores de ADC considerando toda a área do ROI e o valor mínimo dentro de determinado ROI (ADCmin). Os valores de ADCmin apresentaram valores de variância muito elevados. O valor estimado para a variação dos valores de ADCmin entre as lesões antes e após o tratamento foi um aumento de 369% (-291%- 1029%), com valor de  $p > 0,01$ . Por este motivo o ADCmin não foi utilizado nos demais cálculos.



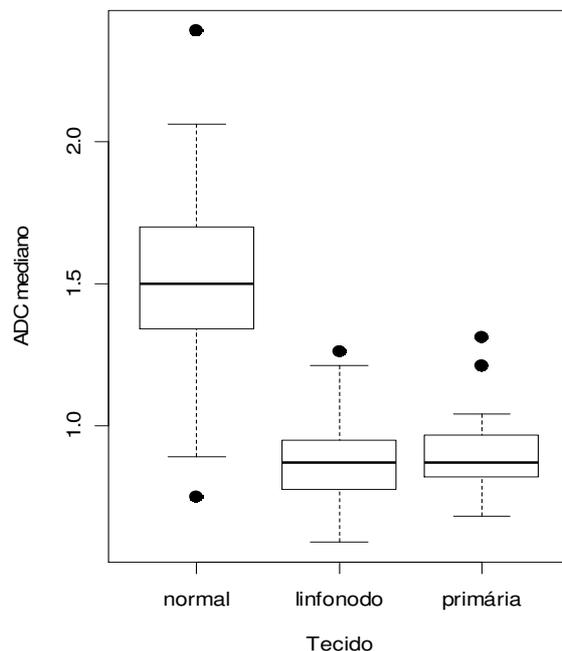
**Figura 1** - Valores de ADC mínimo calculados no tecido normal (mucosa faríngea não acometida), linfonodos acometidos e lesões primárias nos exames de estadiamento.

#### 4.4.3 Avaliação dos valores de ADC nos tecidos acometidos x tecidos normais

Nos exames pré-terapêuticos foram calculados os valores de ADC nas lesões primárias, linfonodomegalias acometidas e no revestimento mucoso da faringe em área não acometida. Os valores de ADC nas lesões e nos linfonodos acometidos foram significativamente menores que nos tecidos normais ( $p < 0,001$ ). A média do ADC nas lesões primárias foi 0,91, nos linfonodos 0,85 e nos tecidos normais 1,52.

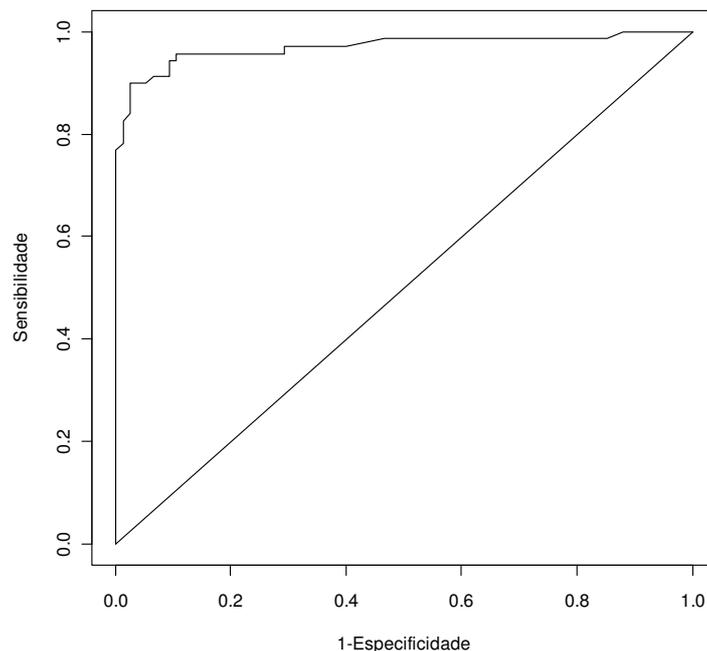
**Tabela 3** - Estimativa dos valores de ADC, erro padrão e intervalo de confiança (IC) nos tecidos normais, linfonodomegalias e lesão primária calculados nos exames de estadiamento.

| Tecido                 | Estimativa | Erro Padrão | IC(95%) |       | Valor de p |
|------------------------|------------|-------------|---------|-------|------------|
| Tecido faríngeo normal | 1.519      | 0.031       | 1.457   | 1.581 | <0.001     |
| Linfonodomegalia       | 0.868      | 0.037       | 0.795   | 0.940 | <0.0001    |
| Lesão primária         | 0.905      | 0.047       | 0.813   | 0.997 | <0.0001    |



**Figura 2** - Valores de ADC médio nos ROI calculados nos tecidos normais (mucosa faríngea não acometida), linfonodos acometidos e lesões primárias.

A avaliação dos valores de sensibilidade e especificidade, através da curva ROC, evidenciou área sob a curva de 97%, indicando uma boa discriminação do ADC entre os tecidos normais e neoplásicos nos exames pré-terapêuticos (Figura 3). Quando considerado valores de ADC de 1,2 nos exames de estadiamento, obteve-se valores de sensibilidade de 91,3%, especificidade de 93,3% e acurácia de 92,4% para o diagnóstico das lesões neoplásicas. Considerando esse ponto de corte o valor preditivo negativo foi de 92,1% e valor preditivo positivo de 92,6%.

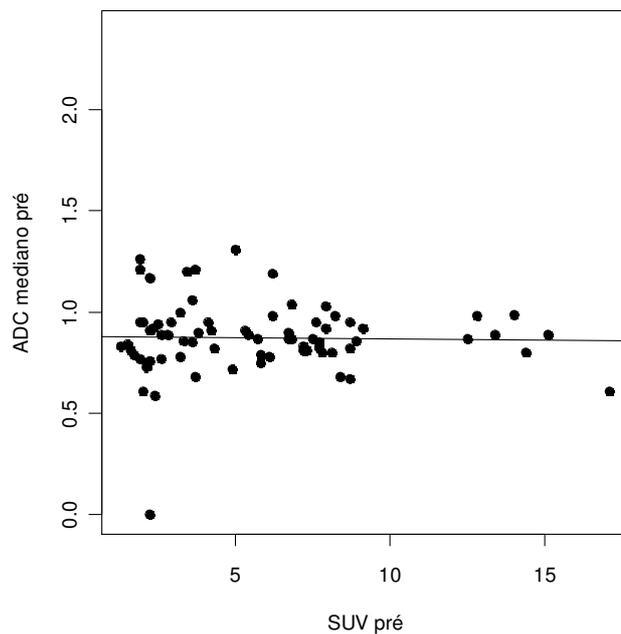


**Figura 3** - Curva ROC demonstrando os valores de sensibilidade e especificidade para determinados valores de ADC na diferenciação entre tecido do revestimento mucoso da faringe normal e as lesões (primária e linfonodomegalias).

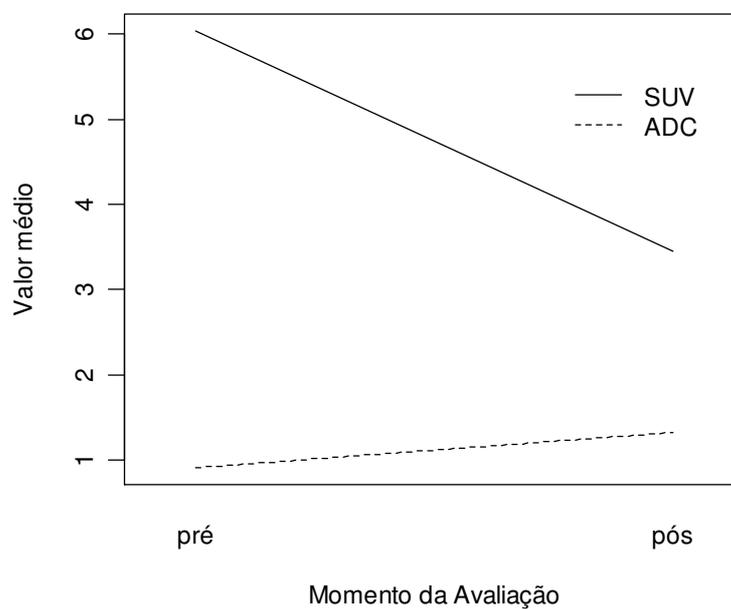
#### 4.4.4 Correlação ADC x SUV

As médias dos valores de ADC sofreram elevação estatisticamente significativa entre os exames antes e após o tratamento enquanto que os valores de SUV sofreram redução significativa (Figura 5).

Foi realizado gráfico de dispersão para comparação entre os valores de ADC e SUV nos exames pré-terapêuticos para avaliar se as lesões que apresentavam menores valores de ADC também apresentavam maiores valores de SUV. Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre os níveis de valores de ADC e SUV nesses exames, dessa forma, valores mais baixos de ADC não implicam em valores mais altos de SUV nas lesões avaliadas (Figura 4).



**Figura 4** - Gráfico de dispersão dos valores de ADC e SUV nas lesões neoplásicas calculadas nos exames de estadiamento.



**Figura 5** - Gráfico demonstrando a variação das médias de ADC e SUV das lesões entre os exames antes e após o tratamento.

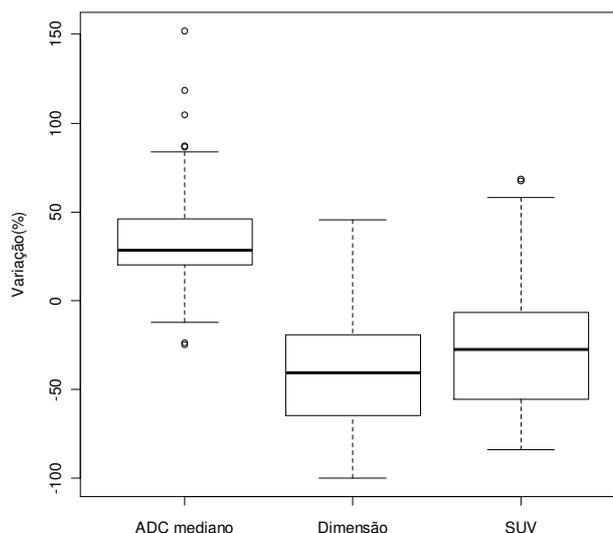
## **4.5 RESPOSTA TERAPÊUTICA**

### **4.5.1 Variação nos valores de dimensões, ADC e SUV nas lesões**

A avaliação da resposta terapêutica, considerando as medidas de todas as lesões antes e após do tratamento, evidenciou uma redução nas dimensões das lesões, redução nos valores de SUV e aumento nos valores de ADC, sendo tais variações estatisticamente significativas.

Analisando os valores das dimensões em todas as lesões nos exames antes e após o tratamento, nos pacientes que realizaram os exames nos dois momentos (n=19), obteve-se uma média de 2,6 cm antes e 1,8 cm depois, considerando-se os maiores diâmetros. Já a média dos valores de ADC antes do tratamento foi de 0,89 e 1,21 após. Para os valores de SUV nas lesões antes do tratamento a média foi de 5,68 e após o tratamento de 3,54. Todas as diferenças foram estatisticamente significativas ( $p < 0,0001$ ).

Dessa forma, a redução das dimensões das lesões foi de 48%, a redução do SUV foi de 32% e o aumento do ADC foi de 41% ( $p < 0,0001$ ). (Figura 6).



**Figura 6** - Variação percentual dos valores de ADC, dimensões e SUV das lesões entre as medidas antes e após o tratamento.

#### 4.5.2 Critérios morfológicos (WHO e RECIST)

Os pacientes foram classificados de acordo com os critérios de avaliação de resposta RECIST e WHO, levando em conta a variação na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo para RECIST e a variação da soma dos produtos dos dois diâmetros para WHO. Houve divergência em dois pacientes que foram classificados como “resposta parcial” pelos critérios WHO e “doença estável” pelo RECIST. Dessa forma pelo critério do RECIST 11 pacientes foram classificados como “doença estável” (57%), 6 como “resposta parcial” (32%) e 2 como “resposta completa” (11%). Pelo critério WHO 09 pacientes foram classificados como “doença estável” (47%), 8 como “resposta parcial” (42%) e 2 como “resposta completa” (11%).

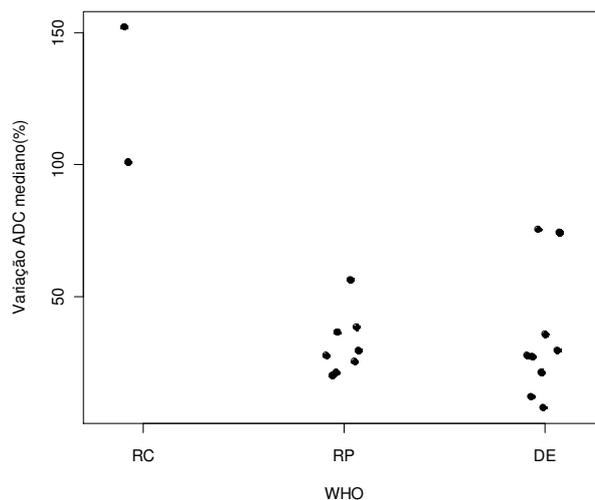
**Tabela 4** - Classificação da resposta terapêutica dos pacientes segundo os critérios WHO, RECIST e PERCIST e variação percentual entre os valores de ADC pré e pós-terapêuticos, considerando para cada paciente a média aritmética das lesões.

| PACIENTE<br>Nº | RESPOSTA TERAPÊUTICA |                     |                     |  | DIFUSÃO<br>Variação ADC (%) |
|----------------|----------------------|---------------------|---------------------|--|-----------------------------|
|                | DIMENSÕES<br>WHO     | DIMENSÕES<br>RECIST | PET CT -<br>PERCIST |  |                             |
| 1              | DE                   | DE                  | RP                  |  | 27,33                       |
| 2              | DE                   | DE                  | PD                  |  | 29,88                       |
| 3              | RP                   | RP                  | RP                  |  | 29,54                       |
| 4              | DE                   | DE                  | RP                  |  | 74,44                       |
| 5              | DE                   | DE                  | DE                  |  | 12,14                       |
| 6              | RP                   | DE                  | RP                  |  | 25,45                       |
| 7              | DE                   | DE                  | RP                  |  | 27,90                       |
| 8              | DE                   | DE                  | RP                  |  | 35,74                       |
| 9              | DE                   | DE                  | DE                  |  | 21,19                       |
| 10             | RP                   | RP                  | RP                  |  | 38,38                       |
| 11             | DE                   | DE                  | PD                  |  | 75,57                       |
| 12             | RP                   | RP                  | RP                  |  | 21,15                       |
| 13             | RP                   | DE                  | RP                  |  | 36,68                       |
| 14             | RP                   | RP                  | RP                  |  | 20,16                       |
| 15             | RP                   | RP                  | RP                  |  | 27,76                       |
| 16             | RP                   | RP                  | RP                  |  | 56,25                       |
| 17             | RC                   | RC                  | RC                  |  | 101,19                      |
| 18             | DE                   | DE                  | RP                  |  | 7,79                        |
| 19             | RC                   | RC                  | RC                  |  | 152,07                      |

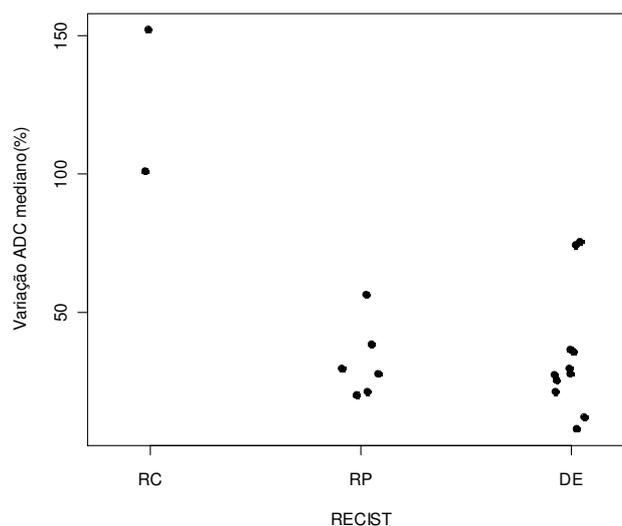
#### 4.5.3 Critérios morfológicos x ADC

Foram comparadas as classificações dos pacientes segundo os critérios de resposta morfológicos (WHO e RECIST) com as variações nos valores de ADC. Para a variação dos valores de ADC foi considerada a média aritmética dos valores de ADC das de todas as lesões de cada paciente, calculados nos exames antes e após o tratamento (Tabela 4). Os pacientes classificados como resposta completa pelos dois critérios obtiveram boa diferenciação dos demais quanto ao aumento dos valores de

ADC após o tratamento, observando-se maior aumento desses valores em comparação aos demais, com valores superiores a 100%. Já os classificados como doença estável e resposta parcial não foram diferenciados quanto aos valores do aumento de ADC. (Figuras 7 e 8).



**Figura 7** - Gráfico de correlação entre a variação dos valores de ADC e as diferentes categorias do critério WHO.



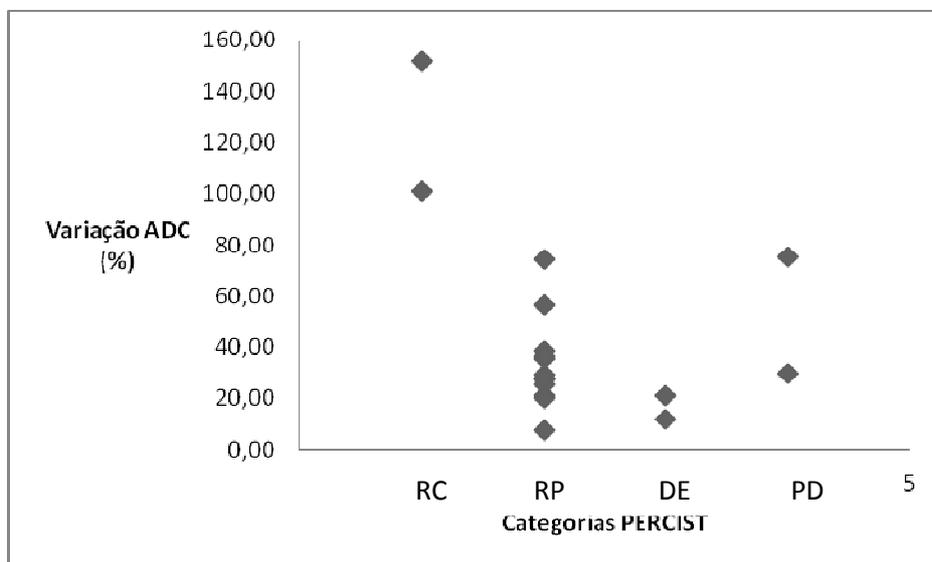
**Figura 8** - Gráfico de correlação entre a variação dos valores de ADC e as diferentes categorias do critério RECIST.

#### 4.5.4 Avaliação de resposta – Critério PERCIST

Pela mensuração dos valores de SUV, de acordo com os critérios de avaliação de resposta PERCIST, 2 pacientes foram classificados como resposta metabólica completa (10,5%), 13 pacientes como resposta parcial (68,5%), 2 pacientes como doença estável (10,5%) e dois como progressão metabólica (10,5%). (Tabela 4)

#### 4.5.5 Critério PERCIST x ADC

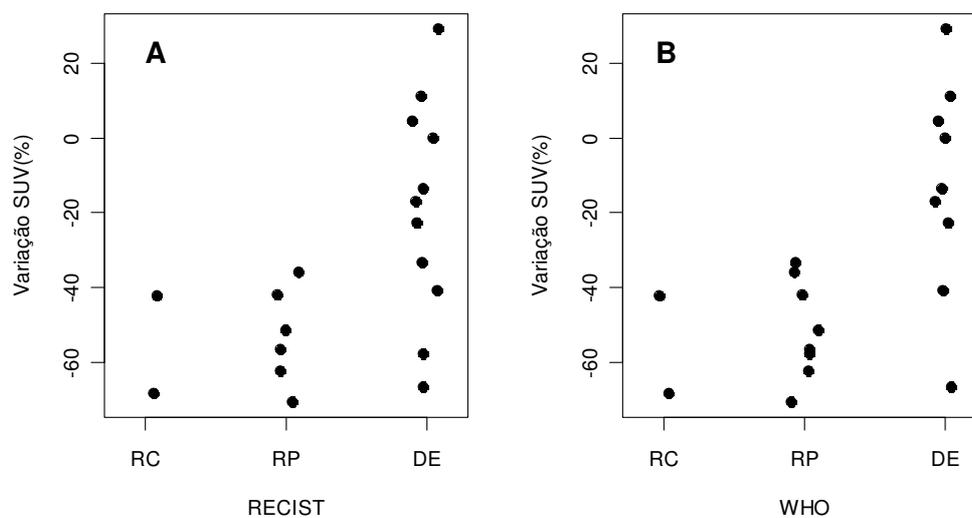
Os pacientes classificados como resposta metabólica completa apresentaram valores maiores de aumento de ADC em relação aos demais grupos. Os classificados nas demais categorias não foram diferenciados entre si quanto aos valores de aumento de ADC (Figura 9).



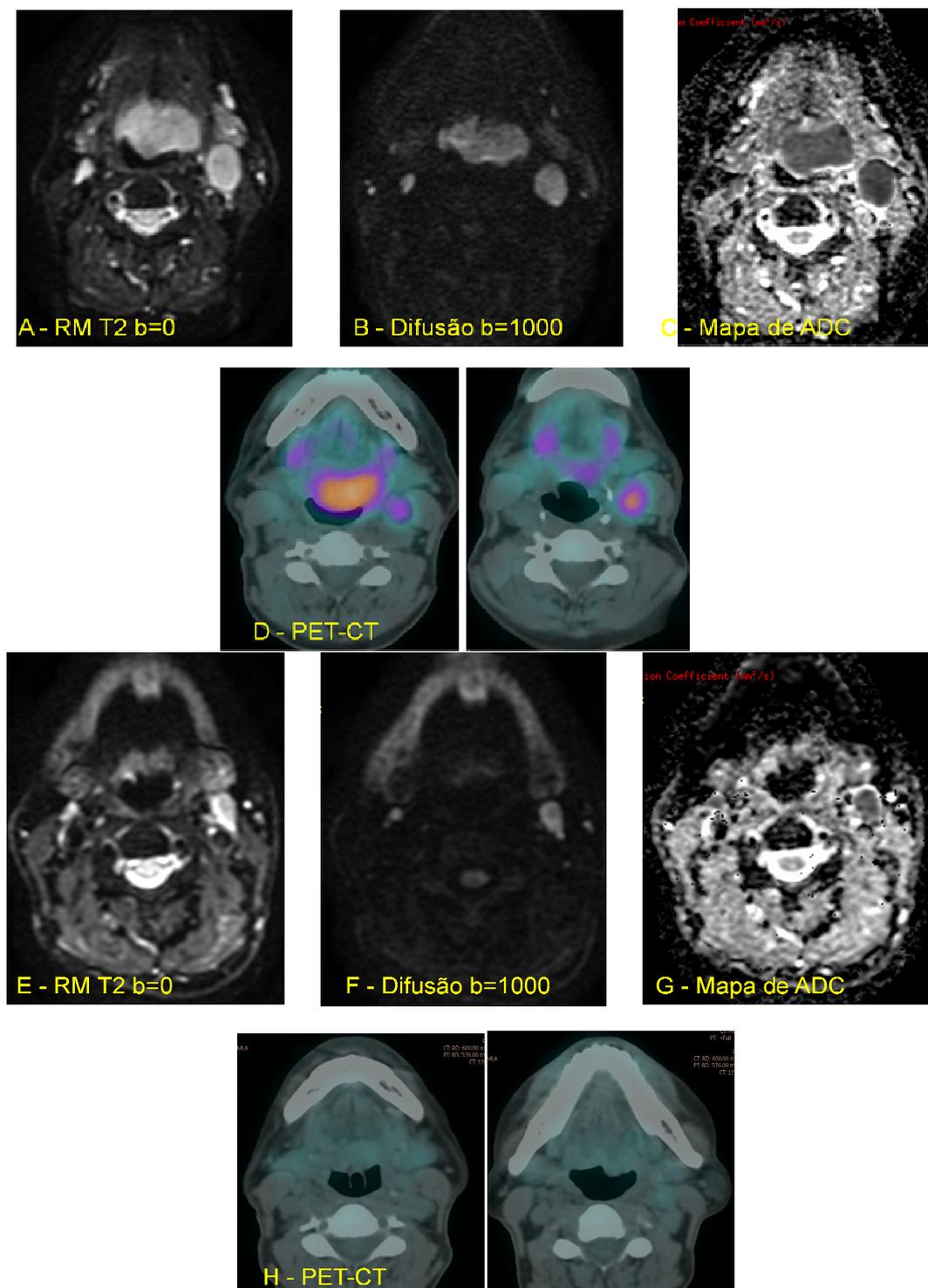
**Figura 9** - Gráfico de correlação entre a variação dos valores de ADC e as diferentes categorias de avaliação de resposta terapêutica pelos valores de SVU (PERCIST).

#### 4.5.6 Critérios morfológicos x SUV

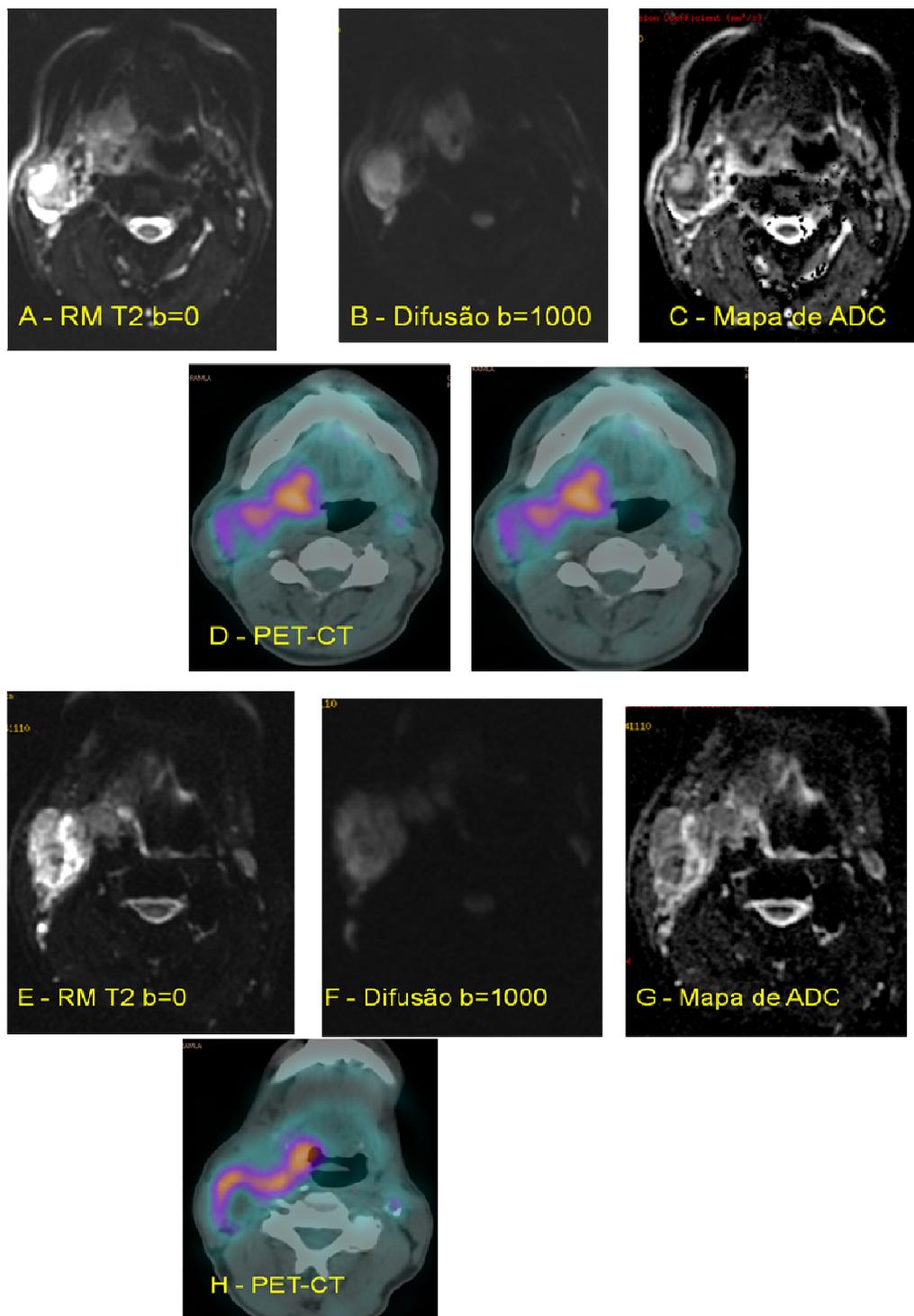
Quando foram comparados os valores percentuais da redução de SUV (considerando a média de todas as lesões do paciente) com as diferentes categorias de resposta segundo os critérios RECIST e WHO não foi observada diferenciação entre os diferentes grupos (Figuras 10).



**Figura 10 (A-B)** - Gráficos de correlação entre a variação dos valores de SUV e as diferentes categorias dos critérios WHO e RECIST.



**Figura 11** - Imagens de estadiamento (A – D) e pós-terapêuticas (E – H) de paciente com CEC de base da língua e linfonodomegalias cervicais. Houve redução das dimensões (78,7%), redução do SUV de 79%, caracterizando RP e aumento do ADC de  $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  para  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .



**Figura 12** - Imagens de estadiamento (A – D) e pós-terapêuticas (E – H) de paciente com CEC de orofaringe e linfonomegalias cervicais. Não houve alteração das dimensões (78,7%), aumento do SUV de 13%, caracterizando DE e aumento do ADC de  $0,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  para  $0,78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

## 4.6 SEGUIMENTO CLÍNICO

**Tabela 5** - Tempo de seguimento dos pacientes e status clínico atual.

| PACIENTE Nº | SEGUIMENTO                     |                      |
|-------------|--------------------------------|----------------------|
|             | TEMPO DE SEGUIMENTO<br>(MESES) | STATUS ATUAL         |
| 1           | 30                             | SED*                 |
| 2           | 10                             | ÓBITO                |
| 3           | 6                              | PERDA DE SEGUIMENTO  |
| 4           | 20                             | SED                  |
| 5           | 22                             | RECIDIVA PULMONAR    |
| 6           | 22                             | SED                  |
| 7           | 20                             | RECIDIVA LOCAL / SNC |
| 8           | 13                             | SED                  |
| 9           | 13                             | SED                  |
| 10          | 17                             | SED                  |
| 11          | 5                              | OBITO                |
| 12          | 15                             | SED                  |
| 13          | 11                             | SED                  |
| 14          | 9                              | SED                  |
| 15          | 9                              | SED                  |
| 16          | 13                             | SED                  |
| 17          | 15                             | SED                  |
| 18          | 10                             | RECIDIVA LOCAL       |
| 19          | 23                             | SED                  |
| 20          | 10                             | OBITO                |
| 21          | 5                              | OBITO                |
| 22          | 7                              | OBITO                |
| 23          | 10                             | OBITO                |

\*SED: Sem evidência de doença

Foi realizado seguimento dos pacientes por um tempo médio de 13,7 (5 - 30) meses, sendo que 57% encontram-se sem evidência de doença atualmente, 26% evoluíram com óbito, 13% encontra-se com lesões recidivadas e em 4% houve perda de seguimento (Tabela 5).

Até o presente momento não foi encontrada correlação estatisticamente significativa os valores de ADC, SUV, categorias dos critérios morfológicos com a evolução clínica (Tabela 6).

**Tabela 6** - Valores das médias de ADC, SUV e dimensões nos grupos de pacientes sem evidência de doença (SED) e com recidiva clínica / óbito.

| Parâmetro | evolução       | Média | IC(95%) |       | p     |
|-----------|----------------|-------|---------|-------|-------|
| ADC       | recidiva/obito | 0.86  | 0.76    | 0.95  | 0.13  |
|           | sed            | 0.95  | 0.87    | 1.03  |       |
| SUV       | recidiva/obito | 7.59  | 5.29    | 9.89  | 0.748 |
|           | sed            | 8.07  | 6.05    | 10.09 |       |
| Dimensão  | recidiva/obito | 3.84  | 2.80    | 4.88  | 0.114 |
|           | sed            | 2.74  | 1.82    | 3.65  |       |

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo foi realizada uma avaliação ampla da ressonância magnética com difusão em carcinomas de cabeça e pescoço, bem como do  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT. Foram comparados os valores de ADC nas lesões malignas, encontrando-se valores significativamente menores em relação aos tecidos normais no mesmo exame. Quando se estabeleceu ponto de corte de  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  obteve-se elevados valores de sensibilidade, especificidade e acurácia para a distinção entre tecidos benignos e malignos. Nos pacientes submetidos ao tratamento obteve-se valores estatisticamente significativos de elevação no ADC, redução do SUV e redução nas dimensões. Quanto à comparação com os critérios morfológicos WHO e RECIST com o ADC observou-se que os pacientes classificados como resposta completa tiveram aumento de ADC superior aos demais grupos. Já na comparação desses critérios com os valores de SUV não foi encontrada diferenças significativas entre os diferentes grupos. Na comparação entre os valores de ADC e os grupos de avaliação de resposta segundo o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT (PERCIST) foi observado que os com resposta metabólica completa apresentaram valores significativamente maiores de aumento de ADC.

Vários estudos têm sido realizados com o intuito de diferenciar lesões malignas cervicais dos tecidos normais através dos valores de ADC calculados nas sequências ponderadas em difusão.

WANG et al. (2001), MORI et al. (2008), SRINIVASAN et al. (2008) e ABDEL RAZEK et al. (2009) obtiveram boa discriminação através dos valores de ADC entre as lesões benignas e malignas que afetam cabeça e pescoço, com valores de ADC menores para as lesões malignas. Além disso, os dois primeiros conseguiram diferenciar dentre as lesões malignas os linfomas dos carcinomas, sendo que os valores de ADC dos obtidos nos linfomas foram menores que nos carcinomas.

No presente estudo as lesões neoplásicas não foram comparadas com outras lesões benignas, mas sim com o tecido de sítios não acometidos pela doença no mesmo paciente. O sítio considerado foi o revestimento mucoso da faringe em área não acometida, sendo que os valores de ADC obtidos nas lesões malignas primárias e linfonodomegalias foram maiores que aquelas obtidas nos tecidos normais, devido a maior celularidade das lesões neoplásicas. Isto mostra a capacidade da sequencia ponderada em difusão na identificação dos tecidos neoplásicos. FRIEDRICH et al. (2008) quando comparou valores de ADC entre tecidos neoplásicos ( $0,64 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) e tecidos livres de doença adjacentes ( $2,51 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s), diferenciados de acordo com alterações microestruturais na análise histológica, obteve valores significativamente menores para os tecidos neoplásicos.

Alguns estudos têm sugerido pontos de corte de valores de ADC para diferenciação de diferentes lesões cervicais, obtendo elevada acurácia no diagnóstico. WANG et al. (2001) sugeriu o valor de  $1,3 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s para a diferenciação entre lesões cervicais benignas e malignas, com sensibilidade

de 84%, especificidade de 91% e acurácia de 86%. ABDEL RAZEK et al. (2007) sugeriu ponto de corte de  $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  para a diferenciação entre as lesões cervicais primárias e o tecido adjacente, obtendo sensibilidade de 84%, especificidade de 90% e acurácia de 87%.

No presente estudo, através da elaboração de curva ROC foram calculados os valores de especificidade, sensibilidade e acurácia utilizando diversos valores de ADC como ponto de corte. O ponto com valores mais elevados foi com o ponto de corte de  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , para os quais se obteve sensibilidade de 91,3%, especificidade de 93,3% e acurácia de 92,4%. Tais valores são próximos aos encontrados nos demais estudos, embora devamos ressaltar que os valores de ADC sofrem influência de diversos parâmetros técnicos definidos na aquisição das imagens, tais como os valores de b, calibração e fabricante do aparelho. Dessa forma, na avaliação de resposta terapêutica, é mais importante considerar a variação dos valores de um mesmo paciente entre exames realizados com a mesma técnica do que valores absolutos, como demonstra KING et al. (2010), que obteve sensibilidade de 100%, especificidade de 92% e acurácia de 95% quando avaliou a elevação dos valores de ADC em 6 meses para o diagnóstico de resposta terapêutica.

Para mensuração dos valores de ADC é demarcada uma região de interesse (ROI) nas imagens, sendo que baseado na intensidade de sinal dessa área é calculado o ADC. Para cada voxel da imagem existe um valor de ADC específico, sendo que para representar o ROI pode ser utilizado o menor valor dentre todos (ADC mínimo) ou a média de todos os valores

(ADC). Alguns estudos tem utilizado o ADC mínimo como parâmetro para quantificar o comportamento das lesões nas sequências ponderadas em difusão, em diferentes sítios, tais como MORI et al. (2008) para câncer de pulmão e LEE et al. (2011) para glioblastomas. Em nosso estudo os valores de ADC mínimo apresentaram valores elevados de variância, embora tenhamos obtido diferença estatisticamente significativa quando comparamos os tecidos normais com os neoplásicos. Além disso, o aumento entre os exames pré e pós-terapêuticos não foi estatisticamente significativa. Nos demais trabalhos envolvendo carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço também foi utilizado os valores de ADC e não do ADC mínimo.

É sabido que os exames de PET-CT demonstram a atividade glicolítica dos diferentes tecidos através da mensuração da quantidade de  $^{18}\text{F}$ FDG e tal atividade pode ser representada quantitativamente através dos valores de SUV. Em artigo de revisão, SUBRAMANIAM et al. (2010) ressaltou a importância do  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT e suas várias aplicações. Destacou a utilização na pesquisa de sítio primário desconhecido, delimitação das lesões, avaliação de envolvimento linfonodal, metástases à distância e tumores sincrônicos, avaliação de resposta terapêutica, pesquisa de recorrências e planejamento radioterápico.

Já a difusão da água pelos tecidos e os valores de ADC possuem relação direta com a celularidade dos tecidos, sendo que valores mais baixos de ADC representam maior celularidade (CHARLES-EDWARDS e DE SOUZA 2006). CHOI et al. (2011) estudou a relação entre os valores de ADC e de SUV, obtendo relação estatisticamente significativa entre a taxa

de variação entre os valores de ADC com b1000 e b2000. Não encontrou correlação estatisticamente significativa entre as medidas de ADC com determinado valor de b isoladamente. Sabendo que o metabolismo glicolítico e a celularidade tecidual são parâmetros distintos, sugere como hipótese para tal relação que regiões hipercelulares podem ter aumento na proliferação celular e conseqüentemente no metabolismo glicolítico. A utilização da taxa de variação dos valores de ADC entre aquisições com b1000 e b2000 vem sendo citada em estudos mais recentes, sendo que esta taxa teria maior relação com alterações microestruturais e com o movimento das moléculas de água no meio intracelular do que quando é calculado o ADC com único valor de b.

Em nosso estudo também houve relação estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre o aumento dos valores de ADC e redução nos valores de SUV comparando os exames de antes com os pós-tratamento. Não foi evidenciada correlação significativa nos exames pré-terapêuticos entre as lesões com maiores valores de SUV e menores de ADC e vice-versa. Não foram avaliadas as taxas de variação de ADC entre aquisições com b1000 e b2000 como no estudo de CHOI et al. (2011), onde obteve-se correlação significativa com os valores de SUV.

Os valores de SUV foram significativamente maiores nos exames pré-tratamento quando comparados aos pós-tratamento, indicando um menor metabolismo glicolítico das lesões com o tratamento. Ryan 2010 encontrou elevada sensibilidade para a detecção de doença persistente após radioterapia para o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT quando comparado à Tomografia

Computadorizada isolada. YAO et al. (2007) mostrou que todos os pacientes nos controles pós-radioterapia com valores de SUV inferiores a 3,0 estavam livres de recidiva. Deve-se levar em conta que os valores de SUV também sofrem influência da máquina, calibração, dose, tempo de injeção do  $^{18}\text{F}$ FDG e valores de glicemia sérica, sendo importante não considerar apenas os valores isolados de SUV. Além disso, devem ser levadas em conta as alterações inflamatórias precoces decorrentes da radioterapia, que podem elevar os valores de SUV (SUBRAMANIAM et al. 2010). No presente estudo os pacientes foram submetidas a protocolo de quimioterapia de indução e os exames foram realizados precocemente a fim de avaliar a resposta terapêutica nessa primeira fase. Dessa forma foram evitados possíveis resultados falso positivos decorrentes de alterações inflamatórias actínicas.

Na avaliação de resposta terapêutica é importante a utilização de critérios objetivos de avaliação de resposta para uniformização dos resultados, possibilitando comparação entre diferentes protocolos de pesquisa com diversas drogas. Além disso, na prática clínica, possibilita uma avaliação através de meios não invasivos da resposta a diversas modalidades terapêuticas, possibilitando acompanhamento e possível troca de esquemas terapêuticos não eficazes, sem necessidade de biópsia para análise da resposta histológica.

PARK et al. (2003) comparou os dois critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos mais utilizados (WHO e RECIST). Ambos utilizam a variação nas dimensões das lesões alvo, sendo que o RECIST utiliza apenas o maior diâmetro e os critérios WHO utilizam a soma do

produto dos dois maiores diâmetros. Concluiu que ambos os critérios tiveram alta concordância (91%) na classificação das categorias de resposta, sendo que o RECIST, por utilizar apenas uma medida, ser mais simples e reprodutível deve ser preferencialmente utilizado. No presente estudo foi encontrada alta concordância entre os dois critérios, obtendo-se como pontos discordantes apenas dois que foram classificados como “resposta parcial” pelos critérios WHO e “doença estável” pelo RECIST.

ERASMUS et al. (2003) relatou grandes taxas de variabilidade intra e interobservadores na aplicação dos critérios de avaliação de resposta que utilizam parâmetros dimensionais. Além disso, vários trabalhos têm sido realizados recentemente a fim de encontrar novas alternativas para avaliação de resposta terapêutica. São problemas relacionados aos critérios morfológicos a delimitação de lesões infiltrativas e de forma irregular, redução nas dimensões, porém com persistência de células ativas, ausência de manutenção nas dimensões sem lesões ativas, devido à presença apenas de tecido necrótico ou cicatricial e presença de lesões decorrentes do tratamento, como a mucosite, que podem dificultar a delimitação das lesões (PARK et al. 2003; FIGUEIRAS et al. 2011).

Dessa forma tem sido cada vez mais necessária a busca de novas técnicas de avaliação de resposta terapêutica com resultados mais eficazes. HAMSTRA et al. (2008) avaliou o comportamento dos valores de ADC em modelo murino com implante de células tumorais ortotópicas de carcinoma epidermoide de pescoço, submetidos à terapia com radioterapia e/ou quimioterapia, obtendo aumento significativo nos valores de ADC com a

terapia. Concluiu que a difusão tem potencial para predição precoce da resposta terapêutica.

VANDECAVEYE et al. (2007, 2010) comparou a avaliação de resposta terapêutica, após 2 anos de seguimento, através da difusão com a análise volumétrica das lesões comparando a variação dos valores de ADC e volume lesional nos exames pré-tratamento com exames realizados 2 e 4 semanas após o início da quimiorradioterapia. A elevação nos valores de ADC foi significativamente maior nos pacientes que tiveram resposta completa em comparação com os que sofreram recorrência local. As variações de volume não tiveram correlação significativa.

KIM et al. (2009) analisou a aplicação da difusão como preditor precoce de resposta terapêutica a quimiorradioterapia, relatando que os pacientes com resposta favorável tiveram valores significativamente menores de ADC nos exames pré-terapêuticos que os com resposta parcial e não respondedores. Além disso, a variação nos valores de ADC entre os exames pré e após 1 semana do início do tratamento teve alta acurácia na separação entre pacientes com resposta completa e parcial.

KATO et al. (2009) e KING et al. (2010) e relataram que com uma única mensuração do valor de ADC não foi capaz de prever a resposta terapêutica nos pacientes de seu trabalho, mas um padrão caracterizado por uma elevação progressiva nos valores de ADC em três medições foi significativamente relacionado aos pacientes com boa resposta. KING et al. (2010) também relatou que valores de ADC inferiores a  $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  nos

exames realizados 6 meses após o início foram relacionados à recorrência locoregional, com elevada acurácia.

CHOI et al. (2011) foi o primeiro autor a publicar estudo comparativo entre a ressonância magnética com difusão e o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT em casos de carcinoma de cabeça e pescoço. Encontrou concordância entre os valores de SUV e a variação do ADC entre as aquisições com b1000 e b2000. Porém há carência de estudos comparando a resposta terapêutica entre a difusão e o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT. No presente estudo houve distinção nos valores de variação de ADC entre os pacientes com resposta metabólica completa e os demais grupos de resposta avaliados pelo  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT. Porém não houve diferença significativa entre a variação de ADC calculado nos demais grupos. Tal fato pode estar relacionado à reduzida quantidade de pacientes classificados como progressão de doença na amostra e ao fato de os métodos estarem relacionados a diferentes mecanismos biológicos, sendo que a difusão está relacionada à celularidade e o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT ao maior consumo glicolítico (KIKUCHI et al. (2011). Embora vários trabalhos já tenham comprovado a importância de ambos os métodos separadamente na avaliação de resposta, há carência de novos estudos comparando este aspecto entre ambos, a fim de definir parâmetros mais precisos e a importância de cada um.

No presente estudo foram obtidos dados concordantes com essa grande quantidade de artigos publicados recentemente sobre a avaliação terapêutica em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, contribuindo para demonstrar a crescente importância do método nesta área.

Em 2009 foi publicado consenso PADHANI et al. publicaram consenso definindo parâmetros técnicos para a utilização do método, além de consolidar sua utilidade na avaliação de resposta terapêutica em protocolos de pesquisa.

Não foram encontrados outros estudos que comparam os valores de ADC e SUV entre as diferentes categorias dos critérios morfológicos, que são atualmente a forma mais utilizada para a avaliação de resposta nos protocolos de pesquisa e prática clínica, uma vez que a análise histológica além de ser método invasivo, nem sempre é possível. Além disso, há carência de estudos comparando a ressonância com difusão com o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT, principalmente no que diz respeito à avaliação de resposta terapêutica e também não foram encontrados estudos comparando os valores de ADC entre as categorias de resposta segundo os critérios do  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT (PERCIST). Nossos resultados permitem afirmar que os pacientes classificados como resposta completa, segundo os critérios morfológicos (WHO e RECIST) e funcionais (PERCIST), tiveram aumento de ADC superior aos demais grupos. Já na comparação desses critérios com os valores de SUV não foi encontrada diferenças significativas entre nenhum dos grupos.

Dessa forma observa-se concordância entre o ADC e os demais critérios apenas nos pacientes classificados como resposta completa e não se observa concordância significativa entre a avaliação de resposta pelos métodos morfológicos e pelo  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT. Tais discordâncias contribuem para demonstrar a incapacidade dos critérios morfológicos em avaliar

precisamente a resposta terapêutica por não levarem em conta parâmetros de atividade de doença como a celularidade, avaliada pela difusão e metabolismo glicolítico e proliferação celular (CHOI et al. 2011; VAROQUAUX et al. 2013). Esses parâmetros nem sempre estão relacionados a modificações nas dimensões das lesões e por isso os critérios morfológicos deverão ser cada vez mais substituídos pelos funcionais nos protocolos de pesquisa e na prática oncológica. Quanto às discordâncias em relação às categorias de avaliação de resposta pelo  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT devem estar relacionadas aos diferentes parâmetros biológicos avaliados pelos dois métodos, uma vez que o  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT, está relacionado ao metabolismo glicolítico e a ressonância com difusão à celularidade e microarquitetura tecidual (FIGUEIRAS et al. 2011). Há a necessidade de realização de estudos maiores e controlados, com longo período de seguimento para a comparação entre os dois métodos para definir qual dos dois tem maior acurácia na avaliação de resposta.

Como limitações desse estudo, podemos citar a pequena quantidade de pacientes classificados como resposta completa e doença persistente nos critérios WHO e RECIST, por se tratar de uma avaliação precoce, principalmente de tratamento neoadjuvante. O tempo de seguimento dos pacientes do presente estudo foi curto, não sendo possível a correlação das variáveis ADC, SUV e dimensões com o desfecho clínico. Para comparação definitiva entre os métodos de avaliação de resposta, definindo qual seria o mais preciso, seria necessária uma comparação com uma evolução clínica em um longo período de tempo, avaliando os parâmetros de sobrevida, que

não foi possível até o momento no presente estudo. Os pacientes incluídos no estudo continuarão em seguimento para realização de tais análises futuramente.

## 6 CONCLUSÃO

A avaliação através da ressonância magnética com sequências ponderadas em difusão evidenciou aumento significativo nos valores de ADC das lesões cervicais entre os exames de estadiamento e de controle pós-terapêutico nos pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço tratados com quimioterapia e radioterapia. Também houve redução significativa no valor de SUV e nas dimensões das lesões.

Há concordância entre os valores de aumento de ADC e os demais critérios apenas nos pacientes classificados como resposta completa e não se observa concordância significativa entre a avaliação de resposta pelos métodos morfológicos e pelo  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-CT.

Os valores de ADC nas lesões malignas apresentam valores significativamente menores em relação aos tecidos normais no mesmo exame. A distinção entre tecidos malignos e benignos é possível com a definição de corte de  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  com elevados valores de sensibilidade, especificidade e acurácia.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdel Razek AAK, Kandeel AY, El-shenshawy HM, et al. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. **AJNR Am J Neuroradiol** 2007; 28:1146-52.

Abdel Razek AAK, Gaballa G, Elhawarey G, et al. Characterization of pediatric head and neck diffusion-weighted MR imaging. **Eur Radiol** 2009; 19: 201-8.

Blackledge MD, Leach MO, Collins DJ, Koh DM. Computed Diffusion-weighted MR imaging may Improve Tumor Detection. **Radiology** 2011; 261:573-81.

Chawla S, Kim S, Wang S, Poptani H. Diffusion-weighted imaging in head and neck cancers. **Future Oncol** 2009; 5:959-75.

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

Choi SH, Paeng JC, Sohn CH, et al. Correlation of <sup>18</sup>F-FDG-PET Uptake with Apparent Diffusion Coefficient Ratio Measured on Standard and High b Value Diffusion MRI in Head and Neck Cancer. **J Nucl Med** 2011; 52:1056-62.

de Bondt RBJ, Hoeberigs MC Nelemans PJ, et al. Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. **Neuroradiology** 2009; 51:183-92.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. **AJCC cancer staging manual**. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010. Pharynx; p.41-56.

Erasmus JJ, Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. **J Clin Oncol** 2003; 13:2574-82.

Figueiras RG, Padhani AR, Goh VF, et al. Novel oncologic drugs: what they do and how they affect images. **Radiographics** 2011; 31:2059-91.

Friedrich KM, Matzek W, Gentzsch S, Sulzbacher I, Czerny C, Herneth AM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of head and neck squamous cell carcinomas. **Eur J Radiol** 2008; 68:493-8.

Hamstra DA, Lee KC, Moffat BA, et al. Diffusion magnetic resonance imaging: An imaging treatment response biomarker to chemoradiotherapy in a mouse model of squamous cell cancer of the head and neck. **Transl Oncol** 2008; 1:187-94.

Hermans R. Diffusion-weighted MRI in head and neck cancer. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg** 2010; 18:72-8.

Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pausa A, et al. Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy (ICT) with either cisplatin/5-fluorouracil (PF) or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. crt alone for patients (pts) with unresectable locally advanced head and neck cancer [abstract] **J Clin Oncol** 2006; 24(Suppl):5515. [Presented at ASCO 2006 Annual Meeting; 2006 Jun 2-6; Atlanta (Georgia)]

Kato H, Kanematsu M, Tanaka O, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the prediction of a neoadjuvant therapeutic effect. **Eur Radiol** 2009; 19:103-9.

Kikuchi M, Shinohara S, Nakamoto Y, et al. Sequential FDG-PET/CT after neoadjuvant chemotherapy is a predictor of histopathologic response in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Mol Imaging Biol** 2011; 13:368-77.

Kim S, Loevner L, Quon H, et al. Diffusion weighted MRI for predicting and detecting early response to chemoradiation therapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. **Clin Cancer Res** 2009; 15:986-94.

King AD, Mo FKF, Yu KH, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: diffusion-weighted MR imaging for prediction and monitoring of treatment response. **Eur Radiol** 2010; 20:2213-20.

Koh DM, Collins DJ. Diffusion weighted MRI in the body: applications in oncology. **AJR Am J Roentgenol** 2007; 188:1622-35.

Kowalski LP, Carvalho AL, Pellizon AC, Benevides GM, Andrade WP. Cancer de boca. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3ª ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2006. p.388-402.

Lee EJ, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, Lee SK, Moon SY. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. **Am J Roentgenol** 2011; 196:71-6.

Maeda M, Kato H, Sakuma H, Maier SE, Takeda K. Usefulness of the apparent diffusion coefficient in line scan diffusion-weighted imaging for carcinomas and malignant lymphomas of head and neck. **AJNR Am J Neuroradiol** 2005; 26:1186-92.

Mori T, Nomori H, Ikeda K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. **J Thoracic Oncol** 2008; 3:358-64.

Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-Weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and Recommendations. **Neoplasia** 2009; 11:102-25.

Park JO, Lee SI, Song SY, et al. Measuring response in solid tumours: comparison of RECIST and WHO. **Jpn J Clin Oncol** 2003; 33:533-7.

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. **Lancet** 2000; 355:949-55.

Pinheiro JC, Bates DM. **Mixed-effects models in S and S-PLUS**. New York: Springer-Verlag, 2000.

Silverman PM. Lymph node imaging: multidetector CT (MDCT). **Cancer Imaging** 2005; 5:s57-s67.

Srinivasan A, Dvorak R, Perni K, Roher S, Mukherji SK. Differentiation of benign and malignant pathology in the head and neck using 3T apparent diffusion coefficient values: Early Experience. **AJNR Am J Neuroradiol** 2008; 29:40-4.

Subramaniam RM, Truong M, Peller P, Sakai O, Mercier G. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography imaging of head and neck squamous cell cancer. **AJNR Am J Neuroradiol** 2010; 31:598-604.

Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S, et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2007; 67:960-71.

Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F, et al. Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. **Eur Radiol** 2010; 20:1703-14.

Varoquaux A, Rager O, Lovblad KO, et al. Functional imaging of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion-weighted MRI and FDG PET/CT: quantitative analysis of ADC and SUV. **Eur J Nucl Med Imaging** 2013 Feb 22. [Epub ahead of print]

Wang J, Takashima S, Takayama F, et al. Head and Neck Lesions: Characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. **Radiology** 2001; 220:621-30.

Yao M, Luo P, Hoffman HT, et al. Pathology and FDG PET correlation of residual lymph nodes in head and neck cancer after radiation treatment. **Am J Clin Oncol** 2007; 30:264-70.



**Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução N.  
196/96 e resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde)

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM SEQUÊNCIAS PONDERADAS EM DIFUSÃO  
NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DE PACIENTES COM  
CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEÇA E PESCOÇO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL**

NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

Sexo:  masculino  feminino

Data de nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Documento de identidade n.: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Número: \_\_\_\_\_ Complemento: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

TEL: \_\_\_\_\_ CEL: \_\_\_\_\_

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

## OBJETIVOS DO ESTUDO

Você foi convidado a participar desse estudo por apresentar um carcinoma epidermóide, que um tipo de câncer, localizado na região da cabeça e pescoço e vai receber como tratamento sessões de quimioterapia e / ou radioterapia.

Para avaliar a eficácia deste tratamento você realizará exames, que identificarão as alterações que o tumor sofreu.

Um destes exames é a Ressonância Magnética, que apresenta vários tipos de sequências de imagens distintas. Neste estudo será avaliada uma sequencia em especial (difusão) para este objetivo.

## PROCEDIMENTOS

Após a assinatura deste termo de consentimento (autorizando sua participação no estudo) será agendada a realização do estudo, que ocorrerá antes do início do seu tratamento, no período em que você estiver realizando os exames pré-terapêuticos e repetido após o tratamento, quando você fará os exames convencionais para avaliar o tratamento.

Os exames serão realizados no mesmo dia do PET CT, sendo uma vez até 1 dia antes do início do tratamento com quimioterapia, o outro no 14<sup>o</sup> dia após o início do tratamento e outro 8 a 12 semanas após o término da radioterapia e da quimioterapia.

Caso você possua marca-passo cardíaco, próteses metálicas, claustrofobia (medo de permanecer em locais fechados) você não poderá participar do estudo. Também não poderá participar se houver suspeita de gravidez.

Para realização do exame você ficará deitado em uma maca dentro do aparelho de ressonância magnética. O tempo previsto para a realização do procedimento inteiro é de meia hora. Porém caso ocorra algum problema técnico com o aparelho esse horário poderá ser maior.

## BENEFÍCIOS

As imagens obtidas no exame de ressonância magnética convencional serão úteis na avaliação da resposta ao tratamento de sua doença, embora as obtidas com a sequência de difusão não, pois o método ainda está em fase experimental. A realização do exame não causará atrasos ao seu tratamento.

## RISCOS

Como o exame de ressonância magnética com as sequências de difusão não utilizam contraste é um procedimento não invasivo e não trará riscos à sua saúde. Por ser realizado em um aparelho fechado alguns pacientes apresentam sensação de medo. Caso isso ocorra com você o exame será interrompido imediatamente.

## CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade das suas informações será mantida. Apenas as pessoas envolvidas diretamente nesse estudo poderão verificar as informações se necessário. Seu nome e informações pessoais não serão incluídos em nenhum outro estudo de pesquisa.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

Se tiver qualquer dúvida sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o Dr. Rubens Chojniak no telefone 2189-5000 ramal 1050. Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do CEP - Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A C Camargo – SP, pelo telefone 2189-5020.

## DECLARAÇÃO

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios sobre este estudo; que tenho liberdade em retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade do meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; a minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do paciente ou responsável/representante local

---

Assinatura do pesquisador ou representante

## Anexo2 - Ficha de coleta de dados

|                         |                        |                         |                          |                   |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
|                         |                        |                         |                          | Ficha nº:         |
| Nome:                   |                        |                         |                          |                   |
| RGH:                    |                        |                         |                          |                   |
| Idade:                  |                        |                         |                          |                   |
| Sexo:                   | (0) Masculino          | (1) Feminino            |                          |                   |
| Localização da lesão:   | Cavidade oral          | Orofaringe              | Hipofaringe              | Laringe           |
|                         | (0) Lábio              | (7) base da língua      | (10) seio piriforme      | (12) supraglótica |
|                         | (1) assoalho da boca   | (8) amígdala            | (11) região pós-cricóide | (13) glótica      |
|                         | (2) língua oral        | (9) palato mole         |                          | (14) infraglótica |
|                         | (3) palato duro        |                         |                          |                   |
|                         | (4) trigono retromolar |                         |                          |                   |
|                         | (5) mucosa alveolar    |                         |                          |                   |
|                         | (6) mucosa jugal       |                         |                          |                   |
| Lateralidade lesão:     | (0) direita            | (1) esquerda            | (2) bilateral            |                   |
| Níveis acometidos:      | (0) Ia                 | (1) Ib                  | (2) Ia                   | (3) Ib            |
|                         | (4) III                | (5) IV                  | (6) Va                   | (7) Vb            |
|                         | (8) VI                 | (9) VII                 |                          |                   |
| Número de níveis acom.  | (0) 0                  | (1) 1                   | (2) 2                    | (3) 3             |
|                         | (4) 4                  | (5) 5                   | (6) 6                    | (7) 7             |
| Lateralidade linfonodos | (0) direita            | (1) esquerda            | (2) bilateral            |                   |
| Tratamento:             |                        |                         |                          |                   |
| QT neoadjuvante (TPF):  | (0) sim                | (1) não                 |                          |                   |
| QT adjuvante:           | (0) sim                | (1) não                 | droga:                   |                   |
| droga:                  |                        |                         | (0) carboplatina         |                   |
|                         |                        |                         | (1) cisplatina           |                   |
|                         |                        |                         | (2) paclitaxel           |                   |
| RT adjuvante:           | (0) sim                | (1) não                 | tipo:                    | dose:             |
|                         |                        |                         | (0) IMRT                 |                   |
|                         |                        |                         | (1) 3D                   |                   |
|                         |                        |                         | (2) 2D                   |                   |
| Cirurgia de resgate:    | (0) sim                | (1) não                 |                          |                   |
| Seguimento:             | tempo (meses):         |                         |                          |                   |
|                         | (0) SED                | (1) recid. Locorreional | (2) recidiva distancia   | (3) óbito         |
| Exames:                 |                        | <b>Momento 1:</b>       | <b>Momento 2:</b>        | <b>Momento 3:</b> |
| <b>Difusão (ADC):</b>   |                        |                         |                          |                   |
| Lesão 1 (primária)      |                        |                         |                          |                   |
| Linfonodos              | nível                  |                         |                          |                   |
|                         | 1                      |                         |                          |                   |
|                         | 2                      |                         |                          |                   |
|                         | 3                      |                         |                          |                   |
|                         | 4                      |                         |                          |                   |
|                         | 5                      |                         |                          |                   |
| <b>Dimensões</b>        |                        |                         |                          |                   |
| Lesão 1 (primária)      |                        |                         |                          |                   |
| Linfonodos              | nível                  |                         |                          |                   |
|                         | 1                      |                         |                          |                   |
|                         | 2                      |                         |                          |                   |
|                         | 3                      |                         |                          |                   |
|                         | 4                      |                         |                          |                   |
|                         | 5                      |                         |                          |                   |
| <b>PET-CT (SUV):</b>    |                        |                         |                          |                   |
| Lesão 1 (primária)      |                        |                         |                          |                   |
| Linfonodos              | nível                  |                         |                          |                   |
|                         | 1                      |                         |                          |                   |
|                         | 2                      |                         |                          |                   |
|                         | 3                      |                         |                          |                   |
|                         | 4                      |                         |                          |                   |
|                         | 5                      |                         |                          |                   |