



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RAYAMA MOREIRA SIQUEIRA

AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS E RADIÔMICAS DO  
PET/CT EM DOENTES COM CÂNCER DO RETO QUE ALCANÇARAM  
RESPOSTA COMPLETA APÓS RADIOQUIMIOTERAPIA  
NEOADJUVANTE

Campinas  
2024

RAYAMA MOREIRA SIQUEIRA

AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS E RADIÔMICAS DO PET/CT EM  
DOENTES COM CÂNCER DO RETO QUE ALCANÇARAM RESPOSTA  
COMPLETA APÓS RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas como parte dos requisitos exigidos  
para a obtenção do Título de Mestra em Ciências.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Carlos Augusto Real Martinez

COORIENTADORA: Profa. Dra Bárbara Juarez Amorim

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
RAYAMA MOREIRA SIQUEIRA E  
ORIENTADO PELOS PROF. DR. CARLOS  
AUGUSTO REAL MARTINEZ.

Campinas  
2024

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si75a Siqueira, Rayama Moreira, 1988-  
Avaliação das variáveis metabólicas e radiômicas do PET/CT em doentes com câncer do reto que alcançaram resposta completa após radioquimioterapia neoadjuvante. / Rayama Moreira Siqueira. – Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Carlos Augusto Real Martinez.  
Coorientador: Bárbara Juarez Amorim.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias retais. 2. Terapia neoadjuvante. 3. Radioterapia conformacional. 4. Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada. I. Martinez, Carlos Augusto Real, 1954-. II. Amorim, Bárbara Juarez. III. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Evaluation of metabolic and radiomic variables of PET/CT in patients with rectal cancer who achieved complet response after neoadjuvant radiochemotherapy.

**Palavras-chave em inglês:**

Rectal neoplasms

Neoadjuvant therapy

Radiotherapy, Conformal

Positron emission tomography computed tomography

**Área de concentração:** Ciências da Cirurgia

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Carlos Augusto Real Martinez [Orientador]

Danilo Toshio Kanno

Everton Cazzo

**Data de defesa:** 28-08-2024

**Programa de Pós-Graduação:** Ciências da Cirurgia

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-7909-8810>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2512719652956194>

# **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**RAYAMA MOREIRA SIQUEIRA**

---

**ORIENTADOR: CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ**

**COORIENTADORA: BARBARA JUAREZ AMORIM**

---

## **MEMBROS TITULARES:**

**1. PROF. DR. CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ**

**2. PROF. DR. EVERTON CAZZO**

**3. PROF. DR. DANILO TOSHIO KANNO**

---

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 28/08/2024**

## DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação de mestrado às pessoas mais importantes da minha vida. Ao meu pai, **SÉRGIO**, que é meu exemplo de honestidade e dedicação. À minha mãe, **LUCINEA**, exemplo de força e lealdade e à minha irmã, **RAYELLE**, exemplo de amor e perseverança.

Sem o apoio, compreensão e amor de vocês a minha caminhada não teria sido possível. Tenho muito orgulho de ser filha e irmã, com certeza escolheria vocês mil vezes como minha família!

Aos meus amigos de Bragança Paulista, **ROBERTA LAIS MENDONÇA DE MATTOS**, **AMANDA ATUÍ**, **DANILO KANNO**, **JOÃO PEDRO COUTINHO**, **FERNANDO FORGHIERI**, **CAMILA NARDI** e **MATEUS YOSHITANI** que torceram por mim durante toda essa fase e que sempre me apoiaram e veem o melhor de mim. Não tenho palavras para agradecer por estarem comigo durante essa jornada.

Ao professor **CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ** por ter me orientado com tanto afinco nesta Dissertação e por me instruir durante a minha Residência em Cirurgia Geral e Coloproctologia.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à **FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (FCM-UNICAMP)** pela oportunidade em participar do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer do Reto que possibilitou a conclusão deste estudo.

À equipe do serviço de **MEDICINA NUCLEAR DA FCM-UNICAMP** pelo auxílio nas reavaliações dos exames de PET/CT dos doentes selecionados para o estudo.

Ao médico residente do **Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP KAIQUE DO AMARAL** pela amizade e pela dedicação em analisar os exames PET/CT durante o levantamento de dados.

À Dra. **BÁRBARA JUAREZ AMORIM**, Professora e Doutora do **Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP** pela ajuda na revisão dos resultados dos exames e pela paciência em dirimir minhas dúvidas e contribuir nas análises visuais dos exames.

A todos os professores do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA CIRURGIA FCM-UNICAMP** pelo aprendizado e orientação ao longo do curso.

Aos médicos, **Dr. FELIPE OZÓRIO COSTA**, **Dra. LILIAN VITAL PINHEIRO** e **Dra. NATÁLIA SAYURI MUKAI** por me receberem de forma acolhedora e contribuírem para a realização deste projeto.

Ao Sr. **AMARILDO STABILE JÚNIOR**, Assistente Administrativo da **COORDENADORIA DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA CIRURGIA DA FCM-UNICAMP** e por me auxiliar nas dúvidas administrativas surgidas durante a elaboração desta dissertação.

Agradecimento especial ao Professor Dr. **CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ**, orientador desta Dissertação por sugerir o tema desta Dissertação de Mestrado, bem como na sua dele. O senhor é uma pessoa extraordinária e me sinto muito honrada em tê-lo como professor e mentor.

*“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”*

José de Alencar

## RESUMO

**Introdução:** Doentes com câncer do reto (CR) extraperitoneal localmente avançado, habitualmente recebem tratamento quimiorradioterápico neoadjuvante (QRN). Demonstrou-se que até 50% desses doentes, dependendo do protocolo de QRN oferecido, podem alcançar resposta clínica (cCR) ou resposta patológica completa (pCR). Ainda existem dúvidas quanto ao valor da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT) na avaliação do grau de resposta tumoral à QRN. Caso o exame permita a identificação mais precisa dos doentes que atingiram cCR poderia se tornar mais uma ferramenta útil para seleção dos doentes elegíveis para o manejo não-operatório (MNO) do CR. **Objetivo:** Comparar e correlacionar os parâmetros metabólicos e radiômicos obtidos com o PET/CT realizados, antes e após QRN, em doentes que alcançaram cCR ou pCR. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo realizado a partir de uma coorte de 357 doentes com CR extraperitoneal submetidos a QRN, cujos dados foram coletados prospectivamente. Foram selecionados apenas doentes classificados nos estádios I, II e III da classificação TNM. Oitenta e dois pacientes (23,2%) que apresentaram cCR ou pCR foram selecionados para a presente análise. Deste total, 37 doentes que preenchiam todos os critérios de inclusão estabelecidos foram elegíveis para o presente estudo. Todos os doentes foram submetidos ao PET/CT antes e após a realização da QRN. O PET/CT pós-QRN foi realizado, em média, 23 semanas após o término da QRN. Analisou-se e comparou-se os seguintes parâmetros metabólicos: SUV (Valor de Absorção Padrão),  $\Delta$ SUV (diferença na média dos valores de SUV encontrados antes e após a QRN, MTV (Volume Metabólico Tumoral) e TLG (Glicólise Total da Lesão). Para análise das variáveis utilizou-se diferentes limites de captação (*threshold*) com objetivo de delimitar com maior precisão, a área tumoral. Para identificar o local de melhor captação de 18F-fluoro-deoxi-glicose (FDG-<sup>18</sup>F) optou-se por estratificar os limites de captação individualmente para cada doente. Os resultados obtidos com as variáveis radiômicas do PET/CT antes e após a realização da QRN, foram comparados pelos testes de Friedman e Wilcoxon, enquanto a correlação entre elas pelo teste de Spearman. Em todos os testes adotou-se nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Houve redução da média dos valores de SUV comparando os limites encontrados pré-QRN e o pós-QRT-bvf (25,10 vs 4,83;  $p < 0,001$ ), bem como do  $\Delta$ SUV (1,54 vs 0,57;  $p < 0,001$ ). Com relação ao MTV, houve redução dos valores

comparando os exames realizados antes e após QRN (29,37 vs 6,44;  $p < 0,001$ ). Constatou-se também, redução dos valores de TLG (287,70 vs 15,15;  $p=0,002$ ). Não houve correlação entre os valores do  $\Delta$ SUV com o MTV no PET/CT pré-QRN ( $r_s = -0,134$  e  $p = 0,431$ ). Da mesma forma não houve correlação entre os valores do  $\Delta$ SUV com o TLG ( $r = 0,151$  e  $p = 0,373$ ). Houve correlação significativa nos valores do  $\Delta$ SUV pós-QRT em relação ao MTV ( $r_s=0,48$ ;  $p=0,03$ ) e ao TLG ( $r_s = 0,52$ ;  $p=0,001$ ). Ao analisar-se os valores de maior interesse (VOI) nos exames realizados após a QRT encontrou-se correlação significativa entre os valores do  $\Delta$ SUV e MTV ( $r_s = 0,391$ ;  $p = 0,017$ ) e TLG de ( $r_s = 0,502$ ;  $p = 0,002$ ). **Conclusão:** Considerando os resultados encontrados conclui-se que os valores de SUV e a análise das variáveis semiquantitativas MTV e TLG obtidas no PET/CT após a QRN representam uma ferramenta útil para identificar doentes que alcançaram cCR e pCR.

**Palavras-chave:** Câncer do Reto; Terapia Neoadjuvante; Radioterapia Conformacional; Tomografia por Emissão de Pósitrons combinada à Tomografia Computadorizada;

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with locally advanced extraperitoneal rectal cancer (RC) usually receive neoadjuvant chemoradiotherapy treatment (QRN). It has been demonstrated that up to 50% of these patients, depending on the QRN protocol offered, completely achieve clinical (cCR) or pathological complete response (pCR). There are still doubts regarding the value of Positron Emission Tomography (PET/CT) in evaluating the degree of tumor response to QRN. If the exam allows for a more precise identification of patients who have achieved cCR, it could become another useful tool for selecting patients eligible for non-operative management (NOM) of cCR.

**Objective:** To compare and correlate the metabolic and radiomic parameters obtained with PET/CT performed, before and after QRN, in patients who achieved cCR or pCR.

**Methods:** This is a retrospective study carried out from a cohort of 357 patients with extraperitoneal RC who underwent QRN, whose data were collected prospectively. Only patients classified as stages I, II and III of the TNM classification were selected. Eighty-two patients (23.2%) who presented with cCR or pCR were selected for the present analysis. Of this total, 37 patients fully established inclusion criteria were eligible for the present study. All patients underwent PET/CT before and after QRN. Post-QRN PET/CT was performed, on average, 23 weeks after completion of QRN. The following metabolic parameters were analyzed and compared: SUV (Standard Absorption Value),  $\Delta$ SUV (difference in the mean SUV values found before and after QRN), MTV (Metabolic Tumor Volume) and TLG (Total Lesion Glycolysis). To analyze the variables, different uptake limits (*threshold*) were used with the aim of delimiting the tumor area with greater precision. There was stratifying the uptake limits individually for each patient. PET/CT radiomic variables before and after QRN were compared using the Friedman and Wilcoxon tests, while the correlation between them was compared using the Spearman test. In all tests, a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ) was adopted.

**Results:** There was a reduction in the mean SUV values comparing the limits found before-QRN and after-QRN (25.10 vs 4.83;  $p < 0.001$ ), as well as  $\Delta$ SUV (1.54 vs 0.57;  $p < 0.001$ ). Regarding MTV, there was a reduction in values when comparing exams performed before and after QRN (29.37 vs 6.44;  $p < 0.001$ ). It was also found a reduction in TLG values (287.70 vs 15.15;  $p = 0.002$ ). There was no correlation between  $\Delta$ SUV values and MTV in the before-QRN PET/CT ( $r_s = -0.134$  and  $p = 0.431$ ). Likewise, there was no correlation between the  $\Delta$ SUV values and the TLG ( $r = 0.151$

and  $p= 0.373$ ). There was a significant correlation in the after-QRN  $\Delta$ SUV values in relation to MTV ( $r_s=0.48$ ;  $p=0.03$ ) and TLG ( $r_s = 0.52$ ;  $p=0.001$ ). When analyzing the values of greatest interest (VOI) in the exams performed after QRN, a significant correlation was found between the values of  $\Delta$ SUV and MTV ( $r_s= 0.391$ ;  $p= 0.017$ ) and TLG ( $r_s= 0.502$ ;  $p= 0.002$ ). **Conclusion:** Considering the results found, it is concluded that the analysis of SUV, and the semiquantitative variables MTV and TLG obtained on PET/CT after QRN represent a useful tool to identify patients who achieved cCR and pCR.

**Keywords:** Rectal Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Radiotherapy, Conformal; Positron Emission Tomography Computed Tomography;

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                      |  |
|----------------------|--|
| AAP                  | Amputação abdomino perineal do reto                      |
| Best value fit       | Melhor captação do radiofármaco                          |
| Bvf                  | Best value fit   |
| CCR                  | Câncer colorretal  |
| cCR                  | Resposta clínica completa                                |
| CEA                  | Antígeno carcinoembrionário                              |
| CR                   | Câncer do reto   |
| CRLA                 | Câncer de reto localmente avançado                       |
| Downstaging          | Redução das dimensões do tumor                           |
| DW-RNM               | Difusão de moléculas de água presente nos tecidos        |
| EL                   | Excisão local  |
| ETM                  | Excisão total do mesorreto                               |
| FDG- <sup>18</sup> F | 18F-fluor-desoxi-glicose                                 |
| iCR                  | Resposta clínica incompleta                              |
| IMC                  | Índice de massa corpórea                                 |
| IMS                  | Instabilidade de microssatélites                         |
| INCA                 | Instituto Nacional do cancer                             |
| IR                   | Índice de Resposta                                       |
| MNO                  | Manejo não operatório                                    |
| MTV                  | Volume metabólico tumoral / <i>Metabolic tumor value</i> |
| N                    | Linfonodos comprometidos                                 |
| NCCN                 | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>             |
| pCR                  | Resposta Patológica Completa                             |
| PET-CT               | Tomografia por emissão dos pósitrons                     |
| QRN                  | Quimiorradioterapia neoadjuvante                         |
| QRT                  | Radioterapia associado a quimioterapia                   |
| QT                   | Quimioterapia  |
| RNM                  | Ressonância nuclear magnética                            |
| ROI                  | Região de interesse / <i>Region of intersting</i>        |
| RT                   | Radioterapia   |
| SG                   | Sobrevida Global   |

|              |  |
|--------------|--|
| SLG          | Sobrevida livre de doença                                    |
| SUV          | Valor de absorção padrão / <i>Standardized uptake value</i>  |
| SUV mean     | Valores médios dos valores de SUV                            |
| T            | Profundidade de invasão na parede retal                      |
| TC           | Tomografia computadorizada                                   |
| Threshold    | Limites de captação  |
| TLG          | Glicólise total da lesão / <i>Total lesion glycolysis</i>    |
| TNT          | Terapia neoadjuvante total                                   |
| TRG          | Regressão tumoral  |
| VOI          | Volume de Interesse  |
| VRA          | Análise de resposta visual / <i>Visual Response Analysis</i> |
| VRI          | Índice de Resposta Visual                                    |
| VRS          | Valor de Resposta visual / <i>Visual response score</i>      |
| W&W          | Watch and Wait   |
| $\Delta$ SUV | Diferença na média dos valores de SUV                        |

## LISTA DE FIGURAS

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Figura 1 -  | Distribuição proporcional no Brasil dos dez tipos mais incidentes estimados para 2023 por sexo, excluindo-se o câncer de pele não-melanoma .....   | 20 |
| Figura 2 -  | Espécime cirúrgico do reto mostrando uma iCR em doente submetido a QRN. É possível identificar uma lesão ulcerada com convergência de pregas da mucosa retal e com bordas elevadas.....  | 26 |
| Figura 3 -  | Espécime cirúrgico mostrando estenose no reto inferior em doente submetido a QRN.....  | 27 |
| Figura 4 -  | Exame endoscópico do reto mostrando uma cCR em doente submetido a QRN. É possível identificar uma cicatriz esbranquiçada recoberta por telangiectasias, sem nodulações, ulcerações ou estenoses.....   | 28 |
| Figura 5 -  | A: RNM dedicada ao estadiamento do CR, corte sagital com sequência ponderada em T2 mostrando tumor área de sinal intermediário (seta vermelha) B: RNM do mesmo doente 14 semanas após ter recebido protocolo de QRN mostrando área de hipossinal sequência ponderada em T2 (RM-TRG2) .....   | 29 |
| Figura 6 -  | PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG- <sup>18</sup> F no reto superior .....   | 31 |
| Figura 7 -  | PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG- <sup>18</sup> F em tumor recidivado na pelve .....   | 32 |
| Figura 8 -  | PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG- <sup>18</sup> F no tumor primário localizado no reto distal e em linfonodo inguinal.....   | 33 |
| Figura 9 -  | PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG- <sup>18</sup> F em volumosa metástase hepática com necrose central .....   | 34 |
| Figura 10 - | PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG- <sup>18</sup> F em metástases pulmonares com necrose central .....   | 35 |
| Figura 11 - | PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG- <sup>18</sup> F em metástase óssea (externo) com necrose central.....  | 36 |
| Figura 12 - | Fluxograma da casuística selecionada .....   | 46 |
| Figura 13 - | A: PET/CT pré-QRN avaliando área de até 42% preconizada pela literatura mostrando que não houve contemplação de toda a área com tumor. B: PET/CT realizado após a QRN utilizando-se o limite de até 42% como preconizado pela literatura demonstrando que ocorre captação da <sup>18</sup> F-FDG em área não relevante para análise..... | 50 |

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| Figura 14 - | Avaliação pelo PET/CT com VRS1 (A - pré-QRN (B após-QRN). Observa-se discreta redução de captação (redução menor que 33%) entre o PET-CT pré-QRN e o PET-CT pós-QRN.....   | 59 |
| Figura 15 - | A: VRS3 no PET/CT. Constata-se que houve uma redução significativa (> 66%) da captação do radiofármaco no sítio tumoral (melhor resposta tumoral) ao comparar-se os exames realizados antes (A) e após (B) a QRN (setas brancas).....                                  | 60 |
| Figura 16 - | A: PET/CT mostrando a captação do VRS4 em doente classificado no grau 4. Verifica-se que não se identifica áreas de hipermetabolismo. (A- pre e B pos).....  | 60 |
| Figura 17 - | A: Correlação entre o $\Delta$ -SUV com os valores do MTV antes da realização da QRN ( $r=0,134$ , $p= 0,431$ ). B: Correlação entre o $\Delta$ -SUV e os valores do TLG antes da QRN ( $r=0,151$ , $p= 0,373$ ). R = Coeficiente de Spearman. P = valor de p.....     | 63 |
| Figura 18 - | A: Correlação entre o $\Delta$ -SUV com os valores do MTV após a realização da QRN ( $r=0,480$ , $p= 0,003$ ). B: Correlação entre o $\Delta$ -SUV e os valores do TLG após a QRN ( $r=0,520$ , $p= 0,001$ ). R = Coeficiente de Spearman. P = valor de p.....         | 64 |
| Figura 19 - | A: Correlação entre o $\Delta$ -SUV com os valores do MTV-bvf após a realização da QRN ( $r=0,391$ , $p= 0,017$ ). B: Correlação entre o $\Delta$ -SUV e os valores do TLG-bvf após a QRN ( $r=0,502$ , $p= 0,002$ ). R = Coeficiente de Spearman. P = valor de p..... | 65 |

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Classificação do grau de regressão tumoral (TRG) após a utilização de QRN avaliado pela ressonância nuclear magnética dedicada da pelve para o estadiamento do câncer do reto.....29
- Quadro 2 - Classificação da resposta visual analisada pelo PET/CT.....55

## LISTA DE TABELAS

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabela 1 - | Variáveis clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos 37 doentes incluídos no estudo .....   | 57 |
| Tabela 2 - | Análise descritiva avaliando-se o intervalo de tempo para a realização do PET/CT após a QRN.....  | 58 |
| Tabela 3 - | Distribuição dos valores de VRS no tumor primário.....  | 58 |
| Tabela 4 - | Comparação entre os valores do SUVmax, SUVmean, MTV, TLG e $\Delta$ -SUV, nos momentos pré-QRT, pós-QRT e pós-QRN-bvf.....                                  | 61 |
| Tabela 5 - | Comparação dos valores de SUVmax, SUVmean, TLG e MTV antes e após o emprego da QRT comparando-se os momentos da avaliação pós-QRN e Pós-QRN-bvf.....        | 62 |
| Tabela 6 - | Correlação entre os valores do $\Delta$ -SUV com os valores de MTV e TLG obtidos antes da QRN, após a QRN e após a QRN utilizando-se a análise do bvf ..... | 62 |

## SUMÁRIO

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 1     | INTRODUÇÃO .....   | 19  |
| 1.1   | Epidemiologia do câncer colorretal (CCR).....  | 19  |
| 1.2   | Tratamento do câncer do reto (CR) .....  | 21  |
| 1.3   | Estadiamento inicial do câncer do reto (CR).....   | 24  |
| 1.4   | A identificação da resposta clínica completa (cCR) após<br>quimiorradioterapia neoadjuvante (QRN) .....              | 26  |
| 1.5   | Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT).....  | 31  |
| 2     | OBJETIVOS .....  | 45  |
| 2.1   | Objetivo geral.....  | 45  |
| 2.2   | Objetivos específicos .....  | 45  |
| 3     | MÉTODO .....   | 46  |
| 3.1   | Ética .....  | 46  |
| 3.2   | Casística .....  | 46  |
| 3.3   | Critérios de inclusão .....  | 47  |
| 3.4   | Critério de exclusão .....   | 47  |
| 3.5   | Técnica para realização do PET/CT .....  | 47  |
| 3.5.1 | Preparação e Aquisição PET/CT .....  | 48  |
| 3.5.2 | Região de Interesse [ <i>Region Of Interest</i> (ROI)] e Limites das Áreas de<br>Captação ( <i>threshold</i> ) ..... | 49  |
| 3.5.3 | Valor de Absorção Padrão [ <i>Standardized Uptake Value</i> (SUV)] .....   | 51  |
| 3.5.4 | Valor Metabólico do Tumor [ <i>Metabolic Tumor Value</i> (MTV)] .....  | 53  |
| 3.5.5 | Total de Glicólise na Lesão [ <i>Total Lesion Glycolysis</i> (TLG)].....   | 54  |
| 3.5.6 | Valor de Resposta Visual [ <i>Visual Response Score</i> (VRS)].....  | 55  |
| 3.6   | Análise estatística .....  | 56  |
| 4     | RESULTADOS.....  | 57  |
| 4.1   | Variáveis clínicas e histopatológicas.....   | 57  |
| 4.2   | Avaliação dos fatores quantitativos.....   | 58  |
| 4.3   | Correlação entre as variáveis .....  | 63  |
| 5     | DISCUSSÃO .....  | 66  |
| 5.1   | A evolução do tratamento do câncer do reto .....   | 66  |
| 5.2   | Limitações do estudo .....   | 79  |
| 6     | CONCLUSÕES .....   | 80  |
| 7     | REFERÊNCIAS.....   | 81  |
| 8     | ANEXO .....  | 105 |

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia do câncer colorretal (CCR)

O câncer, de modo geral é considerado um dos maiores problemas em Saúde Pública em todo o mundo. Representa uma das principais causas de morte e, como consequência, é considerado um dos principais desafios para o aumento da expectativa de vida (1). Estudos estimam que um em cada cinco indivíduos desenvolverão algum tipo de câncer ao longo da vida (2,3).

Estudos epidemiológicos mostraram que ao considerar-se a população geral o câncer de mama na mulher é, anualmente, o tipo de neoplasia mais incidente em todo mundo, estimando-se que ocorram 2,3 milhões (11,7%) de casos novos, seguido pelo câncer de pulmão, com 2,2 milhões (11,4%); câncer colorretal (CCR), com 1,9 milhões (10,0%); próstata, com 1,4 milhões (7,3%) e do câncer de pele não-melanoma com 1,2 milhões (6,2%) de casos novos (2,3).

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima-se que, para o triênio compreendido entre 2023 e 2025, ocorrerão 704 mil novos casos de câncer no Brasil (1).

Quando se considera exclusivamente o CCR estima-se que em 2020, ocorreram 1,9 milhão de casos novos em todo mundo representando cerca de 10,0% de todas as neoplasias malignas (2). Essa porcentagem coloca o CCR como o terceiro tipo de câncer mais comum. Constatou-se que entre os homens, foram diagnosticados cerca de 1,1 milhão de casos novos em 2020, o que se traduz num risco estimado de 23,4 casos novos para cada 100 mil homens. Entre as mulheres, foram diagnosticados 865 mil casos novos em 2020, tornando o CCR o segundo tipo de tumor mais frequentemente diagnosticado nas mulheres, com incidência em cerca de 16,2 casos para cada 100 mil mulheres (2).

Projeta-se que no Brasil ocorrerão, para cada ano do triênio compreendido entre 2023 e 2025, 45.630 casos novos, correspondendo a um risco estimado de 21,1 casos por 100 mil habitantes, sendo 21.970 casos novos entre os homens e 23.660 casos novos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 20,78 casos novos para cada 100 mil homens e de 21,41 para cada 100 mil mulheres (Figura 1) (1).

**Figura 1** - Distribuição proporcional no Brasil dos dez tipos mais incidentes estimados para 2023 por sexo, excluindo-se o câncer de pele não-melanoma

| Localização Primária        | Casos  | %     |        |   | Localização Primária        | Casos   | %            |        |      |
|-----------------------------|--------|-------|--------|---|-----------------------------|---|--------------|--------|------|
| Próstata                    | 71.730 | 30,0% | Homens |  | Mama feminina               | 73.610  | 30,1%        |        |      |
| Cólon e reto                | 21.970 | 9,2%  |        |   | Mulheres                    |  | Cólon e reto | 23.660 | 9,7% |
| Traqueia, brônquio e pulmão | 18.020 | 7,5%  |        |   | Colo do útero               | 17.010  | 7,0%         |        |      |
| Estômago                    | 13.340 | 5,6%  |        |   | Traqueia, brônquio e pulmão | 14.540  | 6,0%         |        |      |
| Cavidade oral               | 10.900 | 4,6%  |        |   | Glândula tireoide           | 14.160  | 5,8%         |        |      |
| Esôfago                     | 8.200  | 3,4%  |        |   | Estômago                    | 8.140   | 3,3%         |        |      |
| Bexiga                      | 7.870  | 3,3%  |        |   | Corpo do útero              | 7.840   | 3,2%         |        |      |
| Laringe                     | 6.570  | 2,7%  |        |   | Ovário                      | 7.310   | 3,0%         |        |      |
| Linfoma não Hodgkin         | 6.420  | 2,7%  |        |   | Pâncreas                    | 5.690   | 2,3%         |        |      |
| Fígado                      | 6.390  | 2,7%  |        |   | Linfoma não Hodgkin         | 5.620   | 2,3%         |        |      |

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Instituto Nacional do Câncer (1).

Quando se consideram os índices de mortalidade, dados epidemiológicos coletados em 2020 mostraram que no Brasil ocorreram 20.245 óbitos por CCR o que perfaz um número de óbitos de 9,56 indivíduos para cada 100 mil habitantes. Entre os homens, ocorreram 9.889 óbitos, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 9,55 para cada 100 mil indivíduos do sexo masculino. Entre as mulheres, foram constatadas 10.356 mortes, o que corresponde a ocorrência de 9,57 óbitos para cada 100 mil mulheres (4).

Na última década, nos países desenvolvidos a incidência em geral do CCR, vem decrescendo de forma semelhante, tanto em homens quanto em mulheres principalmente nos indivíduos após a sexta década de vida (5). É provável que essa redução esteja relacionada à melhor compreensão dos fatores de risco e, principalmente, a maior adesão da população sexagenária às estratégias de rastreamento como a realização da colonoscopia de rastreamento a partir dos 50 anos (5).

Contudo, de forma preocupante, estudos vêm demonstrando um aumento importante no número de casos doentes com menos de 50 anos, particularmente na faixa etária compreendida entre os 20 e 34 anos (6-8). Dados do INCA mostraram que no Brasil, também vem ocorrendo um declínio gradativo na incidência de CCR em pessoas com mais de 50 anos. Contudo, uma tendência oposta é observada entre adultos jovens (9). Estudos epidemiológicos mais recentes apontaram que no Brasil, o CCR que se desenvolve antes dos 50 anos de idade, já representa de 5,5 a 8,1 casos novos para cada 100.000 habitantes (10,11). Estudo avaliando 1.922.167 casos de CCR que ocorreram em todo mundo causou grande preocupação ao mostrar que nos últimos 30 anos, o Brasil apresentou, comparando as últimas três décadas, aumento de 9,2% no número de casos de CCR em doentes com menos de 50 anos (12).

De modo ainda mais impactante, estudos constataram que o aumento mais relevante dos casos de CCR ocorre, particularmente, nos casos de câncer do reto (CR) (13). Estimativas sugerem que até 2030 ocorrerá um aumento de 134% dos casos de CR em doentes com menos de 50 anos (7). Esse aumento foi mais acentuado entre as faixas etárias entre os 20 e 34 anos, justamente a fase mais produtiva da vida humana (7). Vale ressaltar, que atualmente, o rastreamento do CCR foi modificado e com indicação de início do rastreamento a partir de 45 anos de idade.

O aumento da incidência do CR em doentes jovens vem sendo considerado um importante problema de Saúde Pública em todo o mundo. Isso ocorre, principalmente, quando se consideram as dificuldades relacionadas ao tratamento do CR. Em relação à tais dificuldades, pode-se mencionar o elevado risco cirúrgico naquelas intervenções cirúrgicas complexas, emprego de quimiorradioterapia neoadjuvante (QRN), elevados índices de complicações pós-operatórias, maiores custos e, na maioria dos casos, necessidade de derivação de trânsito intestinal temporária, ou até mesmo, definitiva.

## **1.2 Tratamento do câncer do reto (CR)**

As estratégias de tratamento do CR mudaram, consideravelmente, nas últimas duas décadas (14). O emprego de diferentes protocolos de QRN seguida da excisão total do mesorreto (ETM), associada a indicação seletiva de quimioterapia (QT) adjuvante, ainda pode ser considerado o tratamento padrão para o CR localmente avançado (CRLA) (15).

O avanço nas técnicas cirúrgicas, a otimização da QRN com o desenvolvimento de novos protocolos e o desenvolvimento de modalidades cada vez mais refinadas de diagnóstico por imagem trouxeram uma mudança radical no tratamento do CRLA (14). O emprego da inteligência artificial aumentando a acurácia diagnóstica e a construção de algoritmos elaborados por máquinas de aprendizado que utilizam grandes bases de dados, deverá contribuir, nos anos vindouros, para um avanço mais significativo. Porém, ainda em nossos dias, a ETM realizada após a QRN permanece sendo a estratégia mais utilizada para o tratamento do CRLA em todo mundo.

A QRN para o tratamento do CRLA, inicialmente foi proposta com o intuito de melhorar o controle local da doença e reduzir os elevados índices de recidiva que se seguiam após o uso da ETM isolada (16). Demonstrou-se que a radioterapia (RT)

isolada ou associada a QT (QRT), utilizada antes da realização da ETM, apresentava maior eficácia e menores índices de recidiva quando comparada a realização da cirurgia com posterior emprego de QRT (17,18). A utilização da QRN, além de melhorar o controle locorregional da doença e diminuir os índices da possibilidade de se realizar uma amputação abdominoperineal do reto (AAP), era seguida de graus variados de regressão tumoral (TRG) podendo, até mesmo, levar ao completo desaparecimento do tumor situação conhecida entre os patologistas como resposta patológica completa (pCR).

A QRN evoluiu muito nos últimos anos. Novas drogas foram descobertas e passaram a ser acrescentadas aos protocolos tradicionais de tratamento do CR. Os equipamentos de RT se desenvolveram, possibilitando o uso de técnicas conformacionais que irradiam, com grande precisão, apenas os sítios tumorais, evitando a irradiação de tecidos normais. Com a melhor compreensão da biologia molecular e das diferentes vias de carcinogênese envolvidas no CCR, foi possível criar estratégias personalizadas de tratamento para o CR, como a imunoterapia e a terapia alvo utilizando drogas antiangiogênicas e de inibidoras do crescimento epitelial (18).

A elaboração de novos protocolos de RT e quimioterapia (QT), como a Terapia Neoadjuvante Total (TNT), aumentou o número de doentes que não mais apresentavam tumores no reto após o tratamento QRN. Esse achado permitiu a elaboração e o desenvolvimento de estratégias para o manejo não-operatório (MNO) do CR (19-21).

O completo desaparecimento do tumor durante os exames de reestadiamento, que ficou conhecido pelo termo resposta clínica completa (cCR) fez com que a Professora Angelita Habr-Gama levantasse, pela primeira vez, a possibilidade de não se indicar ressecção imediata do reto, nos doentes que evoluíssem com cCR (19). A estratégia de esperar e observar esses doentes ficou conhecida em todo mundo pelo termo "*Watch and Wait*" (W&W) (20).

Contudo, para oferecer o MNO com segurança, alguns aspectos fundamentais deveriam ser obedecidos. A seleção adequada dos candidatos ao MNO, os regimes de QRN utilizados e o tempo adequado para avaliar-se TRG devem ser cuidadosamente considerados.

Desde a publicação original propondo o MNO dos doentes que apresentaram cCR houve uma grande evolução em termos da necessidade de uma seleção criteriosa de quais doentes seriam elegíveis ao MNO (22,23). A avaliação das

características basais é crítica para a seleção de pacientes candidatos para o MNO. No início da experiência, a maioria dos pacientes com CR foram considerados elegíveis para o MNO, com base apenas na resposta à QRN. Assim, a seleção dos doentes era baseada no resultado definitivo e não no resultado que se pretendia alcançar com a QRN (22,23). Em última análise, os pacientes estavam sendo submetidos à QRN apenas para fins oncológicos (melhorar o controle da doença) e, por acidente ou acaso, alguns deles apresentavam um cCR.

Com o passar dos anos houve um impressionante avanço nos exames de imagem utilizados para o estadiamento do CR (22). A tomografia computadorizada da pelve foi rapidamente substituída pela ressonância nuclear magnética (RNM) empregando técnica especialmente dedicada ao estadiamento do CR. A padronização da técnica da RNM possibilitou a estratificação de doentes e tumores que apresentavam maior ou menor risco de evoluírem com recidiva locorregional ou à distância (24). A RNM dedicada aos estadiamento do CR levou a uma distinção mais precisa dos doentes com maior risco de recidivas, nos quais a QRN deveria ser indicada para melhorar os desfechos oncológicos. Nos doentes com baixos riscos oncológicos o emprego da QRN, talvez apresentasse como único benefício a possibilidade de alcançarem uma cCR com o objetivo de serem dirigidos ao MNO (25-27). Esses dois cenários distintos poderiam ser interpretados como uma cCR “acidental” e “intencional” para o MNO. Entretanto, o desejo de se obter uma cCR nunca é verdadeiramente “intencional”, pois garantir que algum doente evolua com uma cCR ainda não é possível. Talvez, a diferença entre os dois cenários é que o último se relaciona ao conceito de que a única razão ou benefício esperado para a indicação da QRN é alcançar uma cCR (22,23).

Com o advento dos novos protocolos de tratamento QRN, como a TNT, um número cada vez maior de doentes com CRLA vem evoluindo com maiores chances de alcançarem uma cCR e pCR. À medida que as diferentes modalidades de imagem endoscópica e radiológica evoluíram, o MNO passou a fazer parte das opções terapêuticas a serem propostas e compartilhadas com o doente. Da mesma forma, falhas no MNO, principalmente representadas pela possibilidade de recidiva local e, principalmente, à distância deve ser compartilhada com o doente e seus familiares com o objetivo de torná-los plenamente conscientes dos riscos, das vantagens ou desvantagens do MNO (22).

### 1.3 Estadiamento inicial do câncer do reto (CR)

Atualmente, a avaliação o estadiamento inicial dos portadores de CR apresenta grande importância para a o diagnóstico da doença e escolha da estratégia de tratamento, mais adequada para cada caso (22). O diagnóstico do CR começa com uma anamnese detalhada, com ênfase na presença de história familiar de CCR. Um cuidadoso exame digital do reto é importante, pois fornece evidências das características tácteis da lesão. O achado de lesões móveis amolecidas no toque retal sugere com maior probabilidade lesões malignas precoces ou adenomas.

A colonoscopia, preferencialmente completa, é importante para avaliar a presença de tumores sincrônicos ou remoção de eventuais pólipos diagnosticados concomitantemente. Nos tumores obstrutivos a retossigmoidoscopia flexível pode ser utilizada e a avaliação do restante do cólon por colonografia virtual quando disponível. Cabe destacar que em ambos os exames, a coleta de fragmentos do tecido tumoral deve ser sempre realizada para confirmação do tipo histopatológico do tumor. Cabe destacar que o exame histopatológico, além de confirmar a presença do adenocarcinoma permite através do ensaio imuno-histoquímico, que seja avaliada a proficiência das enzimas que compõe o sistema de reparo do DNA, possibilitando identificar doentes que apresentem instabilidade de microssatélites (IMS) cuja presença pode modificar a conduta terapêutica (28).

A dosagem sérica do antígeno carcinoembrionário (CEA) deve ser realizada antes da escolha do tratamento. O valor basal do CEA encontrado antes do tratamento definitivo terá importância durante o seguimento do doente. Cabe lembrar que a dosagem sérica do antígeno CA 19.9, também pode ser realizada, pois alguns CCR não cursam com elevação dos níveis séricos do CEA (24).

O estadiamento locorregional do tumor deve ser sempre realizado pela RNM da pelve, com protocolo dedicado ao estadiamento do CR, considerado atualmente o principal exame para escolha da melhor opção terapêutica (24). Na RNM o protocolo técnico para a realização do exame deve sempre contar com imagens ponderadas em T2, de alta resolução (25). Os achados da RNM no estadiamento inicial da RM são importantes para seleção apropriada dos portadores de lesões precoces, candidatos a excisão local (EL) ou ETM daqueles com CRLA que devem ser encaminhados à QRN (26).

Nos portadores de CR a RNM com protocolo dedicado possibilita: avaliar a relação do tumor com a reflexão peritoneal e anel muscular anorretal; avaliar o grau de invasão do tumor na parede do reto ou em estruturas ou órgãos adjacentes; identificar os doentes com lesões precoces que podem ser candidatos às estratégias de preservação de órgãos.

Além disso também avalia a presença de linfonodos aumentados ou comprometidos no mesorreto e na parede pélvica lateral, fornece informações objetivas sobre a correta indicação dos procedimentos cirúrgicos de preservação do esfíncter, avalia a profundidade de invasão tumoral em relação a fáscia mesorretal e auxilia a identificar a presença de depósitos tumorais no mesorreto e a presença de invasão vascular.

A RNM realizada antes do tratamento permite a avaliação inicial das características morfológicas do tumor e de linfonodos regionais, possibilitando comparar o TRG obtido após a QRN, na RNM de reestadiamento (25, 26). Todos esses atributos fazem com que a RNM dedicada ao estadiamento do CR seja considerado o exame de imagem mais importante e utilizado para a o estadiamento basal dos portadores de CR (24-26,29).

À medida que os equipamentos disponíveis para a realização da RNM evoluíram, aliada ao melhor treinamento dos radiologistas, a interpretação do exame passou a ser padronizada. Essa padronização das informações possibilitou a estratificação, com maior acuidade, dos tumores que apresentem maior risco para recidivas locais e à distância (29). Com as modernas técnicas incorporadas à RNM, tornou-se possível a identificação com maior acurácia dos doentes portadores de lesões com características de risco para recorrência, nos quais se recomenda QRN com objetivo de melhorar os resultados oncológicos, daqueles que com lesões de baixo risco para recidiva, no qual, talvez, como dito anteriormente, o único benefício da indicação da QRN seria tentar alcançar uma cCR com o intuito de evitar a ressecção do reto e, em alguns doentes, a necessidade de se criar um estoma definitivo (27).

O estadiamento sistêmico da doença é completado com o emprego da tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdômen, com o objetivo de detectar a presença de metástases à distância, geralmente para o fígado e pulmões.

#### 1.4 A identificação da resposta clínica completa (cCR) após quimiorradioterapia neoadjuvante (QRN)

A reavaliação criteriosa dos pacientes submetidos a QRN é uma etapa fundamental no tratamento dos portadores de CR. A avaliação da resposta do tumor ao protocolo de QRN utilizado, deve ser realizada utilizando as mesmas estratégias utilizadas na avaliação inicial.

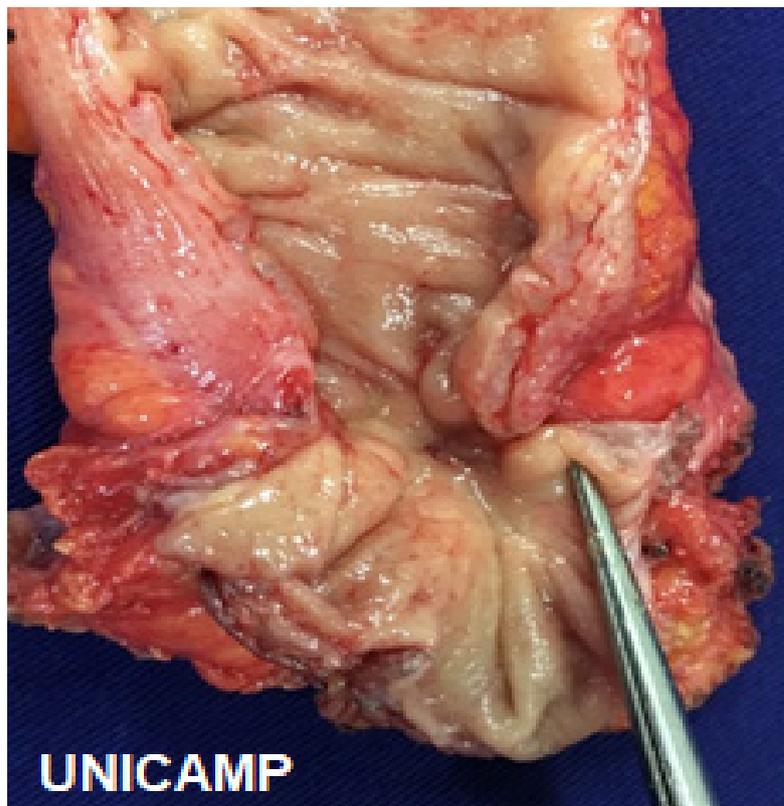
O exame digital do reto é uma das principais ferramentas para avaliar o impacto da QRN sobre o tumor inicial. A definição de uma cCR pelo toque retal muitas vezes é difícil e requer treinamento supervisionado (30). Do ponto de vista prático, a identificação de uma cCR pelo exame digital do reto é determinada pela ausência de sinais positivos de doença residual. Os doentes que evoluem com cCR apresentam ao toque retal uma superfície mucosa plana, algo endurecida pela fibrose actínica no local onde localizava-se o tumor inicial. Não se deve tocar ulceração, massa tocável ou estenose no lúmen do reto. Assim, a presença de uma úlcera profunda residual com ou sem necrose, a identificação de qualquer ulceração superficial ou irregularidade mucosa, a presença de qualquer nódulo, facilmente definido pelo toque retal, mesmo na presença de mucosa íntegra e a presença de estenose significativa que impeça a passagem do dedo ou do retossigmoidoscópio deve ser considerada como resposta clínica incompleta (Figura 3 e Figura 4) (30).

**Figura 2** - Espécime cirúrgico do reto mostrando uma iCR em doente submetido a QRN. É possível identificar uma lesão ulcerada com convergência de pregas da mucosa retal e com bordas elevadas



Fonte: Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto da FCM-UNICAMP.

**Figura 3** - Espécime cirúrgico mostrando estenose no reto inferior em doente submetido a QRN



Fonte: Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto da FCM-UNICAMP.

Uma série de características endoscópicas pode ser encontrada com uma certa frequência em pacientes que apresentaram uma cCR (30). A presença de uma área cicatricial esbranquiçada da mucosa retal onde existia o tumor, frequentemente é identificada nos doentes que alcançaram uma cCR. Também, é possível constatar-se a presença de teleangiectasias, ou seja, pequenos vasos sanguíneos, sobre a área de cicatriz onde existia o tumor (Figura 4) (30). Caso esses achados sejam identificados os doentes podem ter atingido uma cCR devem ser monitorados por visitas bimensais de acompanhamento. Nessas visitas a realização do exame digital do reto e da retossigmoidoscopia flexível é obrigatória. Esses dois achados permanecem sendo observados mesmo no acompanhamento em longo prazo.

Outra alteração comumente observada nos doentes que alcançaram cCR é uma perda sutil de flexibilidade da parede retal no local onde se detecta a área cicatricial. Ocorre uma menor distensibilidade à insuflação do reto durante a realização da sigmoidoscopia. Essa perda de expansibilidade não deve ser confundida com uma estenose cicatricial não distensível ou que impeça a progressão do endoscópio. Nesse caso a resposta clínica deve ser considerada incompleta (30).

**Figura 4** - Exame endoscópico do reto mostrando uma cCR em doente submetido a QRN. É possível identificar uma cicatriz esbranquiçada recoberta por telangiectasias, sem nodulações, ulcerações ou estenoses



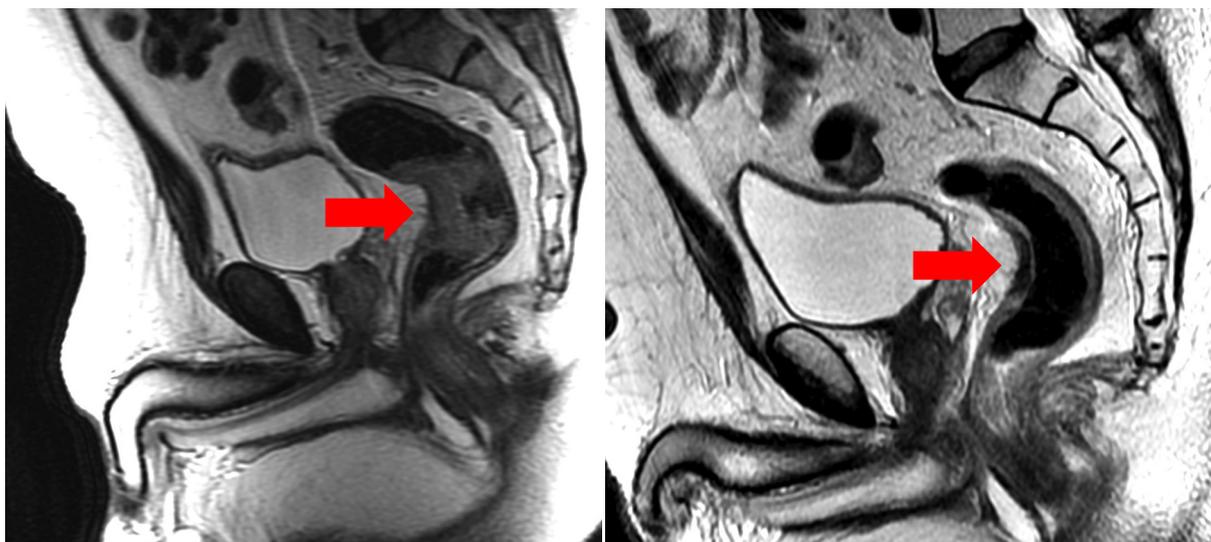
Fonte: Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto da FCM-UNICAMP.

A ferramenta que apresenta a maior precisão para se avaliar a resposta do tumor a QRN é a RNM realizada com técnica dedicada ao estadiamento do CR. O exame permite avaliar criteriosamente o mesorreto identificando, em detalhes a fásia mesorretal estrutura anatômica de fundamental importância para predizer os desfechos oncológicos. A RNM é capaz de identificar a presença e o comprometimento de linfonodos suspeitos no mesorreto analisando suas características morfológicas. O exame identifica a presença de depósitos tumorais no mesorreto e a invasão vascular pelo tecido neoplásico. A RNM é capaz de avaliar a presença de linfonodos suspeitos no compartimento pélvico lateral (linfonodos da artéria ilíaca interna, artéria ilíaca externa e da fossa obturadora) (26,29).

Geralmente, o exame realizado utilizando as sequências ponderadas em T2, na maioria das vezes, é suficiente para avaliar em detalhes os principais aspectos do comportamento do tumor após a QRN. Com o impressionante avanço dos equipamentos nos últimos anos, o exame também passou a oferecer a pesquisa da difusão das moléculas de água presentes nos tecidos (DW-RNM). A pesquisa da difusão de água ajuda a separar os tecidos neoplásicos dos tecidos onde exista apenas fibrose. Essa informação adicional pode ajudar na avaliação na identificação dos doentes que alcançaram um cCR. Informações detalhadas em relação as características da imagem no sítio tumoral, possibilitam estimar o TRG, bem como o completo desaparecimento do tecido neoplásico e a sua substituição por tecido fibroso (25,26,29,31).

A proporção entre tecido neoplásico residual e a quantidade de tecido fibroso permitiu a elaboração de uma escala de classificação para estratificar o TRG de forma semelhante ao sistema adotado no estudo histopatológico do espécime cirúrgico. Desse modo, o TRG analisado pela RNM é baseado na presença de áreas de baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2. Assim, em um doente que o exame demonstre predomínio de tecido fibroso (rm-TRG1-2) geralmente apresenta resposta tumoral completa ou quase completa (Figura 5). De modo distinto nos enfermos onde o exame detecte áreas regulares ou irregulares, com sinal intermediário nas imagens ponderadas em T2 sugerem a presença de tecido neoplásico (rm-TRG3-5) (32). A classificação do grau de regressão tumoral após a QRN foi proposta no estudo Mercury sendo a mais utilizada atualmente (Quadro-1).

**Figura 5 - A:** RNM dedicada ao estadiamento do CR, corte sagital com sequência ponderada em T2 mostrando tumor área de sinal intermediário (seta vermelha) **B:** RNM do mesmo doente 14 semanas após ter recebido protocolo de QRN mostrando área de hipossinal sequência ponderada em T2 (RM-TRG2)



Fonte: Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto da FCM-UNICAMP

**Quadro 1** - Classificação do grau de regressão tumoral (TRG) após a utilização de QRN avaliado pela ressonância nuclear magnética dedicada da pelve para o estadiamento do câncer do reto

| TRG | Resposta à QRN | Imagem   |
|-----|----------------|--|
| 1   | Completa       | Apenas fibrose   |
| 2   | Boa            | Fibrose intensa + tumor residual mínimo  |
| 3   | Moderada       | Áreas mistas de fibrose e tumor. Mucina e sinal intermediário de tumor residual, Fibrose predomina |
| 4   | Discreta       | Fibrose mínima. Degeneração mucinosa. Predomínio de tumor  |
| 5   | Ausente        | Tumor possui a mesma aparência da RNM exame inicial  |

TRG = Grau de regressão tumoral. QRN = quimiorradioterapia neoadjuvante. Ressonância nuclear magnética.

Fonte: Patel et al. (32).

Apesar de não haver consenso alguns autores utilizam durante a RNM sequências de imagens ponderadas para avaliar se existem áreas na parede retal onde ocorra restrição na difusão de moléculas de água (DW-RNM) julgando que essas imagens possam contribuir para avaliação da resposta do tumor a QRN (33). A identificação de áreas onde exista restrição da difusão de água aparecem como um hipersinal nessas sequências e podem indicar a presença de tumor residual. Embora ainda haja controvérsia em torno da utilidade dessas sequências para pesquisa de difusão de água, a maioria dos autores acredita que a presença de cCR à QRN é capaz de ser determinada com excelente acuidade e alto nível de confiança pela interpretação combinada de DW-RNM e RNM de alta resolução com imagens ponderadas em T2 (32,34).

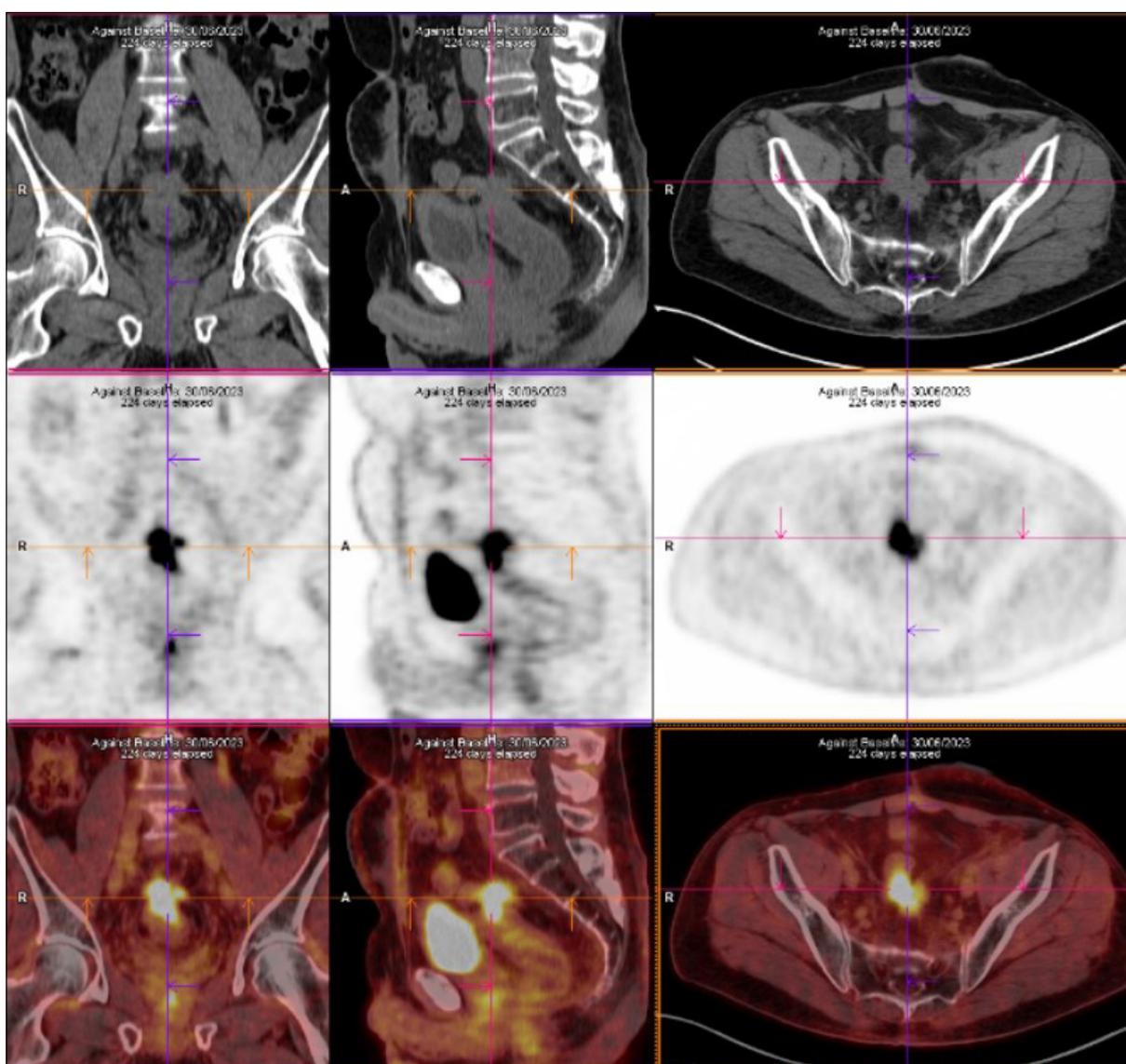
Outro aspecto que merece consideração reside no fato de que a resposta do tumor à QRN é um fenômeno tempo-dependente. O grau de resposta do tumor a QRN não é linear ao longo do tempo (22). Na maioria dos doentes, uma boa resposta a QRN começa a ser detectada nas primeiras semanas durante ou logo após o término da QRN (23,35,36). Geralmente, o maior contingente de regressão do tumor já pode ser detectado no início ou após o tratamento (37,38). É pouco provável que tumores que cursem com pouca regressão após seis semanas do término da QRN apresentem resposta adicional após esse período (35,38). Contudo, ainda não existe um consenso quanto ao intervalo ideal necessário para realização dos exames de reestadiamento.

Nos estudos mais recentes esse tempo pode variar entre 12 e 16 semanas (39). Todavia, existe uma preocupação crescente que o aumento no tempo para realizar a ETM, naqueles doentes que evoluíram com resposta incompleta ou que apresentaram recrescimento do tumor, possa estar relacionado a maior possibilidade de recidivas a distância (22,23,40,41).

### 1.5 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET/CT)

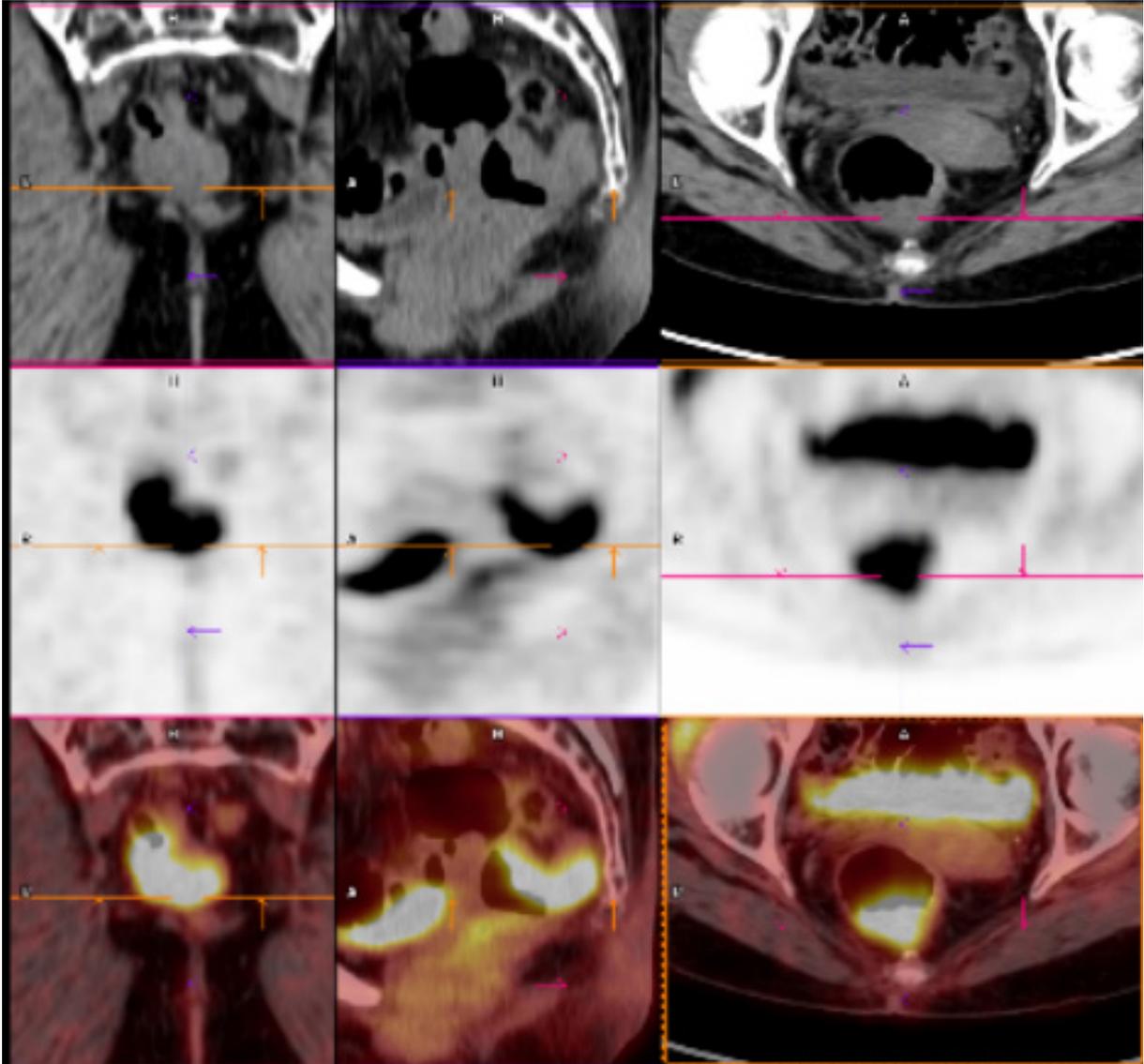
A tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) é um exame de imagem com uso crescente para a avaliação de doentes com CCR (42-45). O exame apresenta vantagens em relação a TC, pois identifica e delimita, com maior precisão o tumor primário do reto (Figura 6), recidivas locorregionais (Figura 7), o comprometimento neoplásico de linfonodos regionais (Figura 8), depósitos tumorais no mesorreto, presença de metástases hepáticas (Figuras 9) e pulmonares (Figura 10) e óssea (Figura 11) características dos estádios mais avançados da doença (46-54).

**Figura 6** - PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG-<sup>18</sup>F no reto superior



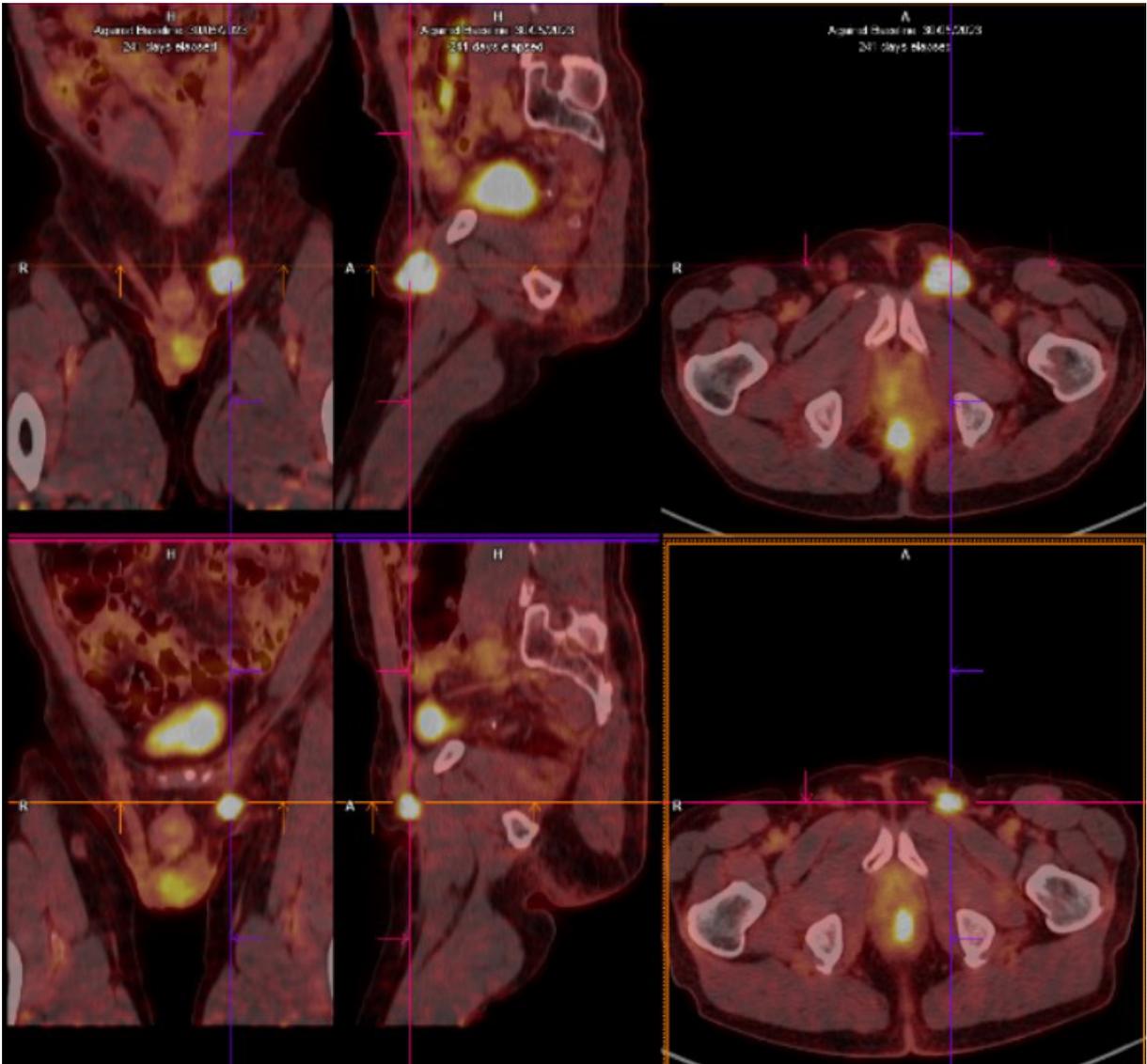
Fonte: Arquivo do Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

**Figura 7** - PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG-<sup>18</sup>F em tumor recidivado na pelve



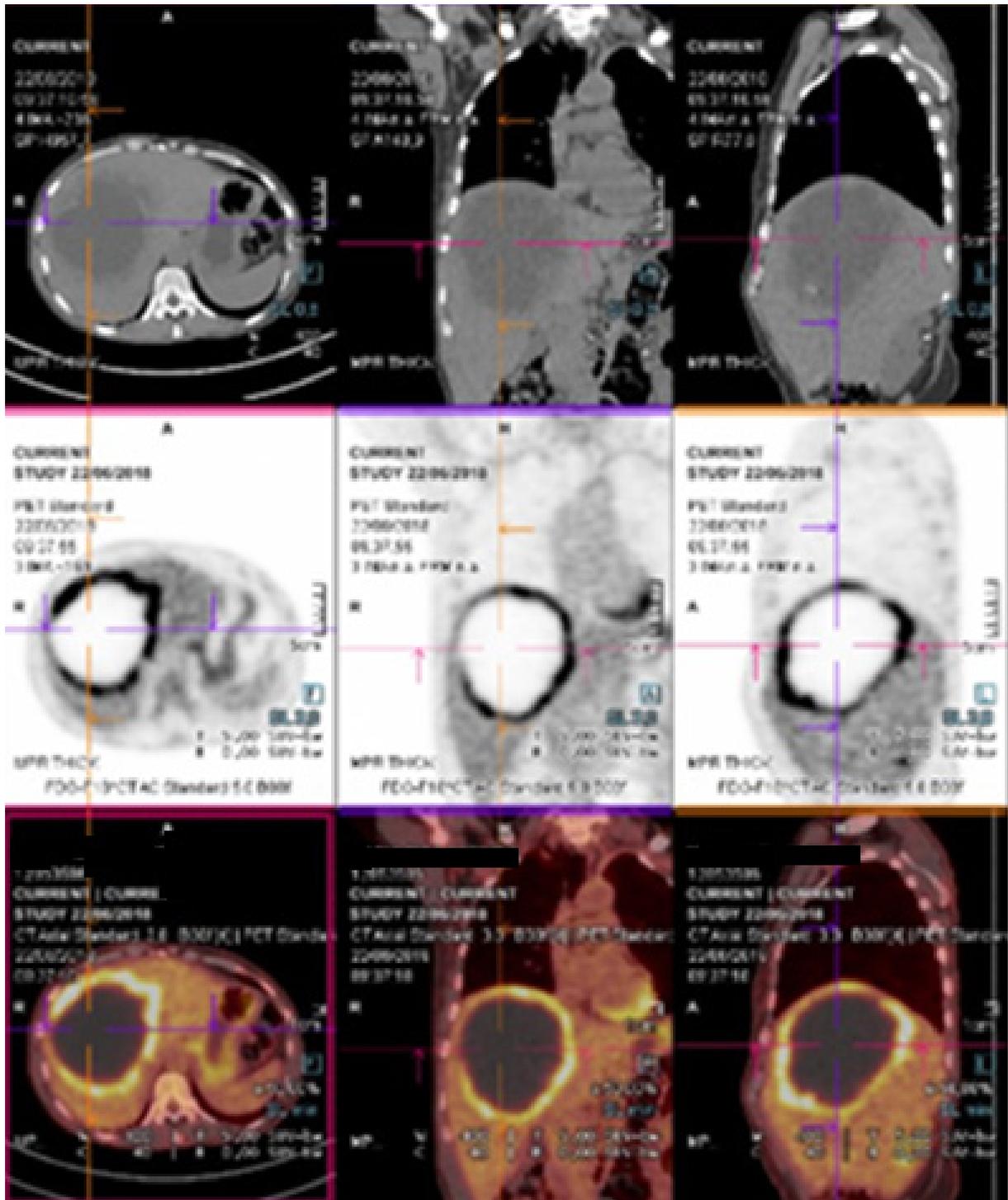
Fonte: Arquivo do Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

**Figura 8** - PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG-<sup>18</sup>F no tumor primário localizado no reto distal e em linfonodo inguinal



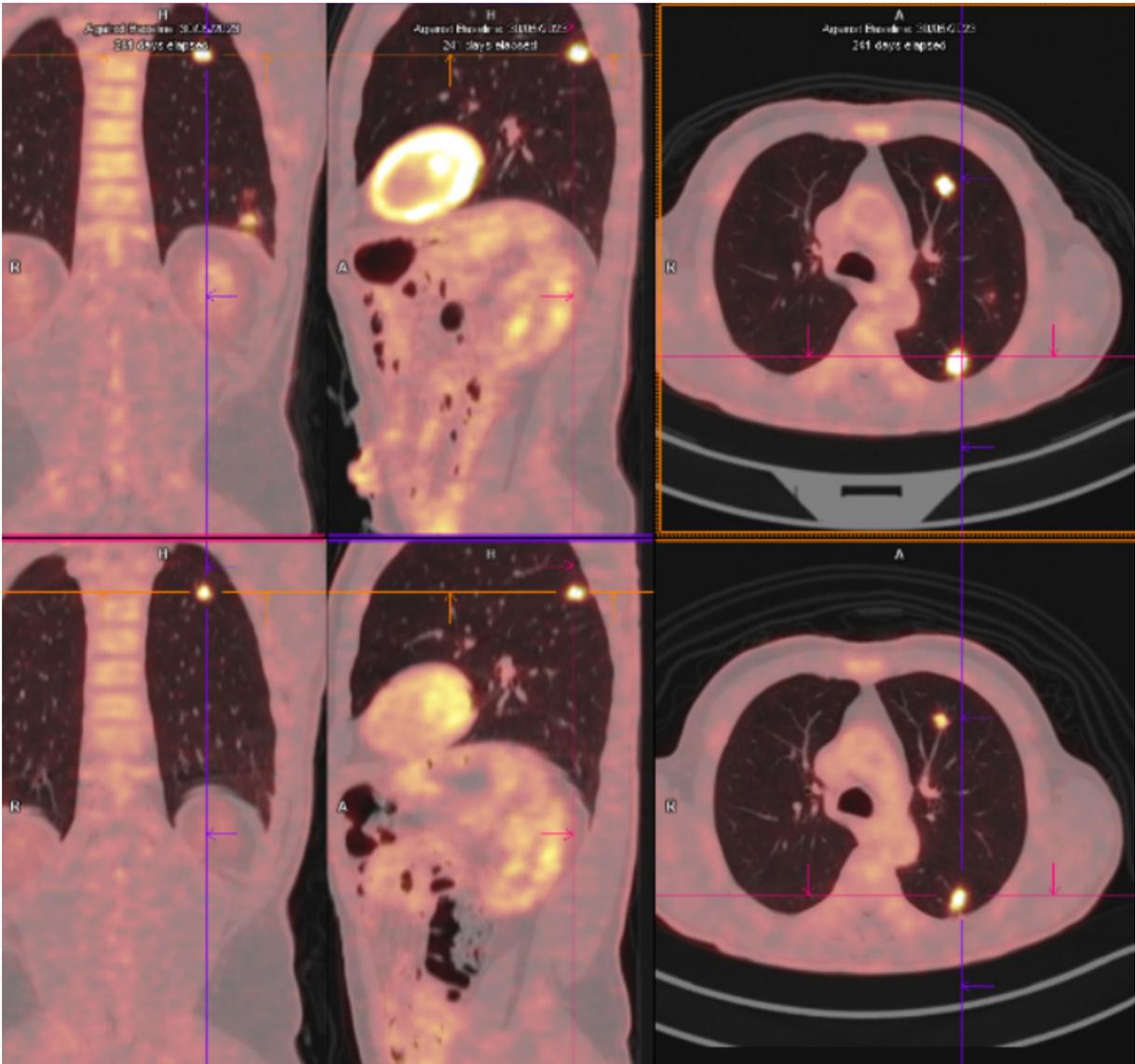
Fonte: Arquivo do Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

**Figura 9** - PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG-<sup>18</sup>F em volumosa metástase hepática com necrose central



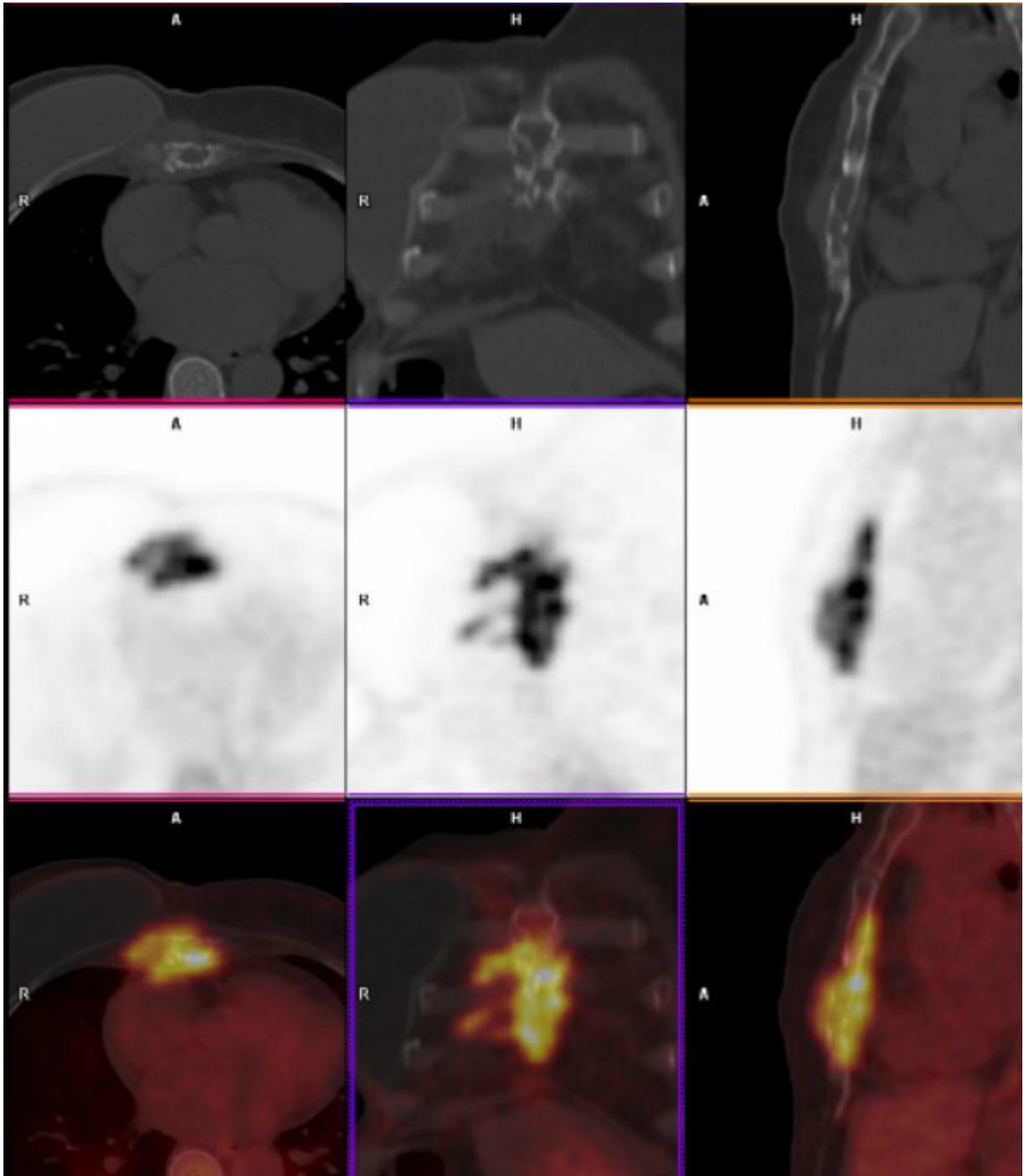
Fonte: Arquivo do Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

**Figura 10** - PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG-<sup>18</sup>F em metástases pulmonares com necrose central



Fonte: Arquivo do Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

**Figura 11** - PET/CT de paciente com hipercaptação do radiofármaco FDG-<sup>18</sup>F em metástase óssea (externo) com necrose central



Fonte: Arquivo do Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

O exame possibilita a delimitação, com maior detalhe, da área onde ocorre o metabolismo tumoral sendo útil na identificação das margens cirúrgicas nos doentes que apresentaram recrescimento do tumor após QRN (55-58). A definição dessa área baseada no PET/CT pode ser útil para a identificação da região de interesse [*Region Of Interest* (ROI)] a ser irradiada com base em volumes-alvo biológicos (59-62).

O PET/CT também permite a identificação de tumores sincrônicos no intestino grosso (63). Permite ainda, o diagnóstico de tumores primários que se desenvolvem em outros órgãos. Quando realizado antes do tratamento QRN pode auxiliar na avaliação do grau de regressão tumoral, bem como mudar o estadiamento do doente e, até mesmo, a estratégia terapêutica a ser oferecida.

O exame é uma valiosa ferramenta de imagem para avaliar o TRG no CR, bem como pode prever o prognóstico em longo prazo da doença (64). Uma revisão sistemática da literatura mostrou que a identificação de resposta metabólica completa em PET/CT sequenciais após QRN em doentes com CRLA foi preditiva para identificar a sobrevida global (SG), mas não a sobrevida livre de doença (SLD) (65,66). O uso do PET/CT pode modificar a estratégia terapêutica planejada em cerca de 30% dos pacientes (67).

O PET/CT vem sendo realizado antes e após o tratamento neoadjuvante com o objetivo de comparar o grau de resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante (68-71). Com a melhor compreensão do exame fica cada vez mais claro agora que o PET/CT tem uma maior precisão quando comparado à TC para detectar lesões metastáticas, linfonodos locoregionais comprometidos pela doença e alterações metabólicas no sítio primário do tumor após o tratamento QRN (72).

Todas essas evidências estão estimulando a inclusão do PET/CT como uma ferramenta adicional nas diretrizes para a avaliação dos portadores de CR (73). No Ambulatório Multidisciplinar de Câncer do Reto da FCM-UNICAMP, desde 2016, o emprego do PET/CT vem sendo realizado, rotineiramente nos doentes com CR, antes e após a realização de QRN. O exame, no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer do Reto da FCM-UNICAMP, modificou a conduta terapêutica em 21% dos doentes.

Todavia, cabe ressaltar, que as recomendações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para o emprego do PET/CT em portadores de CCR são:

- Estadiamento de doentes com metástases candidatos à ressecção cirúrgica;
- Reestadiamento de pacientes com suspeita de recorrência com base no aumento dos valores séricos do CEA, suspeita radiológica ou sintomas clínicos;
- Recorrência em pacientes com metástases potencialmente ressecáveis cirurgicamente;
- Avaliação de resposta ao tratamento de metástases hepáticas após radioablação, radioembolização.

Nos últimos anos está ocorrendo um interesse crescente em pesquisar o papel potencial PET/CT na avaliação da resposta do CRLA à terapia neoadjuvante antes da indicação da ressecção cirúrgica (74,75). Apesar do exame apresentar resultados preliminares promissores o protocolo ideal para o emprego do FDG-<sup>18</sup>F PET/CT na avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante ainda precisa ser melhor elucidado (76,77).

Novas variáveis radiômicas estão surgindo para avaliação dos exames de imagem em portadores de CR (78,79). É possível, com o avanço na identificação de novas variáveis radiômicas associado ao emprego da inteligência artificial que utilizem máquinas com capacidade de aprendizado (*machine learning*), aumentando a acurácia do PET/CT, seja possível identificar os doentes que apresentam regressão completa do tumor após QRN (80-87). Essa possibilidade traria um grande impacto na seleção dos doentes que se beneficiariam do MNO (88-91). Os resultados preliminares da avaliação desses novos parâmetros radiômicos tanto no PET/CT quanto na RNM, mostram que a radiômica emergiu como uma das mais poderosas ferramentas para melhorar a avaliação por imagem do CR (88). Os potenciais benefícios da análise computadorizada desses novos parâmetros, vem permitindo, com o emprego de métodos de análise de imagem assistidas por computador, a criação de algoritmos que aumentem a segurança do manejo dos doentes com CR (92).

As técnicas tradicionais de imagem morfológica (TC e RNM), apesar de demonstrarem, atualmente, boa acurácia para definição do TRG, ainda apresentam desempenho variável na distinção entre tecido neoplásico residual ou cicatricial após a QRN. Essa dificuldade decorre do fato que esses exames de imagem analisam apenas as características morfológicas do tumor. Essas técnicas não analisam os aspectos funcionais que diferem os tecidos normais dos neoplásicos (47).

Estudos comparando a TC com o PET/CT para a determinação do grau de resposta tumoral, após a QRN mostraram que os parâmetros quantitativos e semiquantitativos obtidos no PET/CT, foram melhores para avaliar a redução das dimensões do tumor (*downstaging*), assim como da porcentagem de tumor residual presente após a QRN (93). O PET/CT mostrou-se superior a TC no planejamento cirúrgico do doente (94). Quando comparado a RNM, a precisão no reestadiamento do CR com o emprego do PET/CT, mostrou-se semelhante ou pouco inferior à RNM para identificar a presença de pCR (95,96). Contudo, com um valor preditivo negativo de 93,5%, o PET/CT é capaz de descartar a presença de iCR (97).

Quando associado a outras estratégias de rastreamento, como os valores séricos do CEA e RNM, com protocolos da avaliação da difusão de água (DW-RNM) a associação com o PET/CT melhora a acuidade para avaliar a resposta do tumor à QRN (98-105). Entretanto, é importante salientar, que a RNM dedicada associada a DW-RNM, continua sendo superior ao emprego do PET/CT isolado na previsão e avaliação da resposta do tumor à terapia neoadjuvante nos portadores de CRLA (106). A pouca especificidade da DW-RNM e seus valores preditivos positivos relativamente baixos, limitam sua aplicação clínica, tornando sua análise isolada inadequada, especialmente nos doentes com CR do tipo mucinoso. A principal força da associação da RNM com DW-RNM ao PET/CT reside na identificação dos doentes não-respondedores a QRN e que, portanto, não seriam candidatos às estratégias de preservação de órgãos (107,108).

O PET/CT, também vem sendo empregado para avaliar o grau de resposta dos tumores de reto após a QRN (109). Contudo, para avaliação precisa da regressão do tumor recomenda-se que, preferencialmente, um PET/CT seja realizado antes do emprego do tratamento neoadjuvante (22,101,102). Assim, seria possível comparar os exames antes e após o emprego da QRN (22). A análise da intensidade de resposta do tumor após o tratamento neoadjuvante oferece a oportunidade de identificar pacientes que apresentaram cCR e que podem, portanto, ser elegíveis para o MNO (37,47,110-115).

Apesar de todos esses predicados, o uso do PET/CT, de forma rotineira, no estadiamento pré-operatório e reestadiamento após a QRN nos doentes com CR, ainda é controverso na literatura. Enquanto alguns estudos mostraram que o exame não foi capaz modificar estratégia terapêutica em 96.8% dos casos (116,117), outros mostraram que o emprego rotineiro do PET/CT é uma ferramenta útil para a avaliação do grau de resposta do tumor (74,115,118-129).

Revisão sistemática da literatura mostrou que em todos os estudos incluídos existe benefício de realizar o PET/CT para a distinção dos doentes que não apresentaram mudança da resposta metabólica do tumor, daqueles onde houve redução da atividade metabólica tumoral (130). Esses resultados confirmam os achados de estudos anteriores mostrando que o PET/CT é capaz de modificar da estratégia de tratamento planejada, identificando pacientes que não respondem ao tratamento QRN.

Demonstrou-se que maior parte da redução no metabolismo tumoral, após a QRN, em paralelo ao que ocorre com a RNM, ocorre nas primeiras seis semanas após o término da RT. Nos doentes submetidos à QRN, seguida de QT de consolidação, os tumores têm menor probabilidade de recuperar a atividade metabólica entre seis e 12 semanas (131). Portanto, o período para uma reavaliação da resposta tumoral pode ser adiado, com segurança, para 12 semanas. Estudo prospectivo, padronizando o protocolo de QRN utilizado, bem como o intervalo de tempo para realização do PET/CT de reestadiamento (12 semanas), mostrou que os achados do PET/CT quando comparados com os achados clínicos e patológicos resultaram em uma sensibilidade de 93%, especificidade de 53%, valor preditivo negativo de 73%, valor preditivo positivo de 87% (132). A acurácia geral do exame foi de 85% para a detecção dos doentes que apresentaram uma resposta incompleta (65). Parece que quanto maior o intervalo de tempo entre a QRN e a realização do PET/CT a acurácia do exame aumenta paralelamente (133). Contudo, esse estudo avaliou apenas os parâmetros de uma única variável semi-quantitativa.

É possível que os resultados conflitantes entre os diferentes estudos publicados possam estar associados a falta de padronização na técnica do exame, análise simultânea de tumores mucinosos e não-mucinosos, a variação na interpretação dos exames entre observadores, emprego de diferentes protocolos de QRN, adoção de diferentes intervalos para a realização do PET/CT após a QRN e, principalmente, a falta de padronização nos diferentes parâmetros metabólicos analisados (134-136). A maioria dos estudos analisa, apenas, a determinação do *Standardized Uptake Value* (SUV) ou, em português, o Valor de Absorção Padronizado.

O SUV é um parâmetro semiquantitativo muito utilizado para avaliar a captação de fluoro-2-deoxi-glicose (FDG) pelo metabolismo celular (137). O valor do SUV geralmente é quantificado uma e duas horas após a administração do radiofármaco (SUV/1h e SUV/2h). A quantificação do SUV nos tecidos é importante, pois marca a intensidade de captação da FDG-18F, sendo um parâmetro útil para determinar a atividade metabólica do tumor.

Durante a realização do PET/CT é possível analisar os valores máximos e mínimos do SUV (SUVmax e SUVmin, respectivamente) e que corresponde a área com maior ou menor metabolismo do radiofármaco. A determinação dos valores máximos e mínimos do SUV possibilita o cálculo dos valores médios do SUV (SUVmean). O SUVmean representa a média do metabolismo tecidual encontrado em cada análise realizada.

A maioria dos estudos que avaliaram a sensibilidade do PET/CT para a avaliação do grau de resposta do tumor e de linfonodos regionais a QRN, comparou apenas os resultados do SUV, SUV-1h, SUV-2h, SUVmax, SUVmin e, particularmente, comparando os valores do SUVmax antes e após a terapia neoadjuvante (D-SUV) (48,65,132,138-146).

O intervalo para a realização do PET/CT após a QRN está relacionado a melhor avaliação da resposta do tumor a QRN. Os pacientes que apresentam um aumento no SUVmax após seis semanas, tiveram menor probabilidade de desenvolver uma redução significativa do tumor. A variação precoce-tardia do SUVmax em PET/CT de seis semanas pode ajudar a identificar esses pacientes e permitir a seleção personalizada de intervalos para a cirurgia para cada paciente (36). Valores elevados de SUV no PET/CT antes do início da QRN sugerem a presença de subáreas tumorais que apresentam maior risco de recorrência após a QRN. Estudos que utilizaram apenas as imagens obtidas no PET/CT considerando apenas os valores do SUV, não conseguiram identificar, com precisão, os portadores de CR que evoluíram com cCR após QRN. O uso isolado do SUV, ou a delimitação imprecisa dos volumes tumorais iniciais e residuais, podem ter contribuído para esses resultados desapontadores (35,37).

Estudo realizou uma análise univariada e multivariada que o SUVmax após a QRN como fator significativo para predição de redução do tumor tem sensibilidade de 60,4%, especificidade de 65,0% e acurácia geral de 55,9%. Com relação a presença de pCR, os valores de SUVmax pós-QRN foi considerado parâmetro significativo pela análise univariada e multivariada, com sensibilidade de 73,7%, especificidade de 63,7% e acurácia de 64,9% (147).

Entretanto, outras variáveis metabólicas podem ser obtidas com o exame, aumentando a possibilidade de avaliar mais precisamente o metabolismo tumoral. Dentre elas destacam-se o Valor Metabólico do Tumor [*Metabolic Tumor Value* (MTV)] e o valor Total de Glicólise da Lesão [*Total Lesion Glycolysis* (TLG)].

Quando se pretende avaliar o impacto da QRN no grau de regressão do tumor, a medida do SUV e de todas essas outras variáveis, melhoram o conhecimento do metabolismo do tumor uma vez que elas podem ser mensuradas nos exames realizados antes (PET/CT-pré) e após (PET/CT-pós) a terapia neoadjuvante. O estudo dessas variáveis em dois momentos distintos possibilita a determinação do grau de variação ocorrido em cada uma delas o que aumenta a acurácia do exame em prever

a intensidade da regressão tumoral. Como ocorre com o SUV, também é possível avaliar as diferenças nos valores do MTV e do TLG comparando os valores encontrados antes com os encontrados após a QRN (D-MTV) e (D-TLG).

A divisão dos valores de SUVmax no PET/CT- após a QRN pelos valores do PET-CT antes da QRN permitiu o estabelecimento do Índice de Resposta (IR) uma nova variável, recentemente proposta, para avaliar o grau de resposta tumoral. Demonstrou-se que o IR no tumor primário correlaciona-se significativamente com o efeito terapêutico da QRT no CRLA. Assim, o IR também é um parâmetro potencialmente útil para prever o efeito terapêutico da QRN no CRLA (148).

Para a quantificação padronizada do SUV e, conseqüentemente, de todas as demais variáveis, é necessária a delimitação de uma área comum de análise dessas variáveis, assim como a normalização dos valores de SUV em relação ao tecido hepático (109). Essa delimitação da Região de Interesse [Region Of Interest – ROI] permite que os valores de SUV sejam quantificados sempre na área de melhor captação. Caso não se determine cuidadosamente a ROI, e tendo em vista que o cálculo do MTV e do TLG dependem dos valores encontrados para o SUVmax, poderão ocorrer diferenças significativas na mensuração dos valores do SUV e, conseqüentemente, nas demais variáveis.

Quando se avalia tumores com pequenas dimensões, os valores do SUVmax geralmente são fidedignos. Porém, quando se analisa tumores de maiores dimensões, tumores produtores de muco ou tumores que apresentam necrose tecidual, os valores do SUVmax podem apresentar variações importantes (149). Nos tumores produtores de muco ainda existem dúvidas se os valores do SUV no PET/CT inicial são diferentes (150,151). Quando se considera essa possibilidade a medida do MTV e do TLG podem trazer informações mais fidedignas.

Para padronizar as mensurações dos valores de SUV a maioria dos autores analisa no SUV1h o valor do SUVmax, SUVmin e os valores do SUVmax normalizados segundo a captação da FDG num tecido sadio (p.ex. o fígado) (SUVmax normalizado). A avaliação do SUVmax normalizado pode ser determinada tanto nos exames realizados antes da QRN como após (152). Demonstrou-se que os valores de SUVmax e SUVmax normalizado pela captação hepática, apresentam a maior sensibilidade (90%) na determinação do grau de resposta tumoral a QRN. A taxa decrescente de SUVmax e do SUVmax normalizado demonstrou a maior especificidade (89%) para identificar a pCR.

Todas essas medidas são avaliadas sempre nas mesmas áreas. Essa área que delimita os limites de captação é conhecida pelo termo em inglês, *threshold* (limite em português). O *threshold* é estabelecido pelo médico nuclear e são os mesmos nos exames antes e após a QRN. Uma alternativa interessante é quantificar os valores de SUV de modo otimizado, ou seja, em uma área onde identificou-se a melhor captação do radiofármaco (**best value fit – bvf**). Assim, teríamos os conceitos de SUVmax-bvf, MTVbvf e TLGbvf para determinar a melhor área para a avaliação de cada uma dessas variáveis.

Demonstrou-se que a acurácia do PET/CT em identificar o grau de resposta de um tumor quando se estabelecia um *threshold* padronizado encontrou sensibilidade de 84,5%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 81,4%, valor preditivo negativo de 84,2% e, acurácia geral de 81% (153). Outro estudo, estabelecendo *threshold* um pouco diferente constatou que a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo do PET/CT de reestadiamento foi de 77,3%, 88,9%, 80,7%, 61,5% e 94,4%, respectivamente (154).

A Análise de Resposta Visual [*Visual Response Analysis – VRA*] é outra variável que também pode ser analisada no PET/CT. É um parâmetro qualitativo que é obtido após a comparação do PET/CT pré-QRN com o PET/CT pós-QRN, sendo determinado, através da análise da imagem, as mudanças presentes na região tumoral. A VRA apresenta sensibilidade e especificidade de 86% e 55% na predição de cCR, respectivamente.

Apesar do PET/CT não ser um exame habitualmente utilizado na avaliação do grau de resposta do tumor após o emprego da QRN, já se demonstrou que a medida do MTV e do TLG é útil na avaliação do grau de resposta a QRN (155-162). A melhor compreensão do comportamento do MTV e do TLG em doentes com cCR e pCR poderá contribuir para a melhor seleção daqueles doentes que possam ser elegíveis para o tratamento não-operatório.

Revisando a literatura, do melhor do nosso conhecimento, não existem estudos que avaliaram as variáveis MTV e TLG, exclusivamente, em doentes que evoluíram com cCR ou pCR após a QRN. Caso os valores do MTV e do TLG quando comparados aos do SUV, sejam capazes de identificar, com maior precisão, os doentes com cCR, essas variáveis devem ser incorporadas nos laudos do PET/CT para a melhor identificação e seleção dos doentes com CR candidatos ao MNO.

No Hospital de Clínicas da FCM-UNICAMP nós dispomos do PET/CT e ele vem sendo utilizado, rotineiramente, nos últimos oito anos para a avaliação dos doentes com CR. Neles, o exame é sempre realizado antes, após a QRN ou sempre que ocorra a elevação do CEA no seguimento clínico (W&W) o cirúrgico desses doentes.

Visando contribuir para a melhor compreensão da validade do PET/CT na análise dos doentes com CR que evoluíram com cCR e pCR após a QRN, este estudo pretendeu avaliar, principalmente, as variáveis volumétricas quantitativas SUV, MTV e TLG determinando seu comportamento nesses pacientes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Avaliar, em doentes com CR que alcançaram cCR ou pCR, o comportamento das variáveis visuais, volumétricas e semiquantitativas obtidas no PET/CT realizado antes e após o emprego de QRN;

### **2.2 Objetivos específicos**

- Comparar os resultados das variáveis visuais, volumétricas MTV e TLG em PET/CT realizados antes e após da QRN;
- Correlacionar as variáveis volumétricas MTV e TLG aos valores do SUV comparando resultados do PET/CT realizados antes e após o emprego de QRN;
- Estabelecer, em doentes com CR que apresentaram cCR, a importância do valor da análise visual (VRS) nos pacientes submetidos à QRN.

### 3 MÉTODO

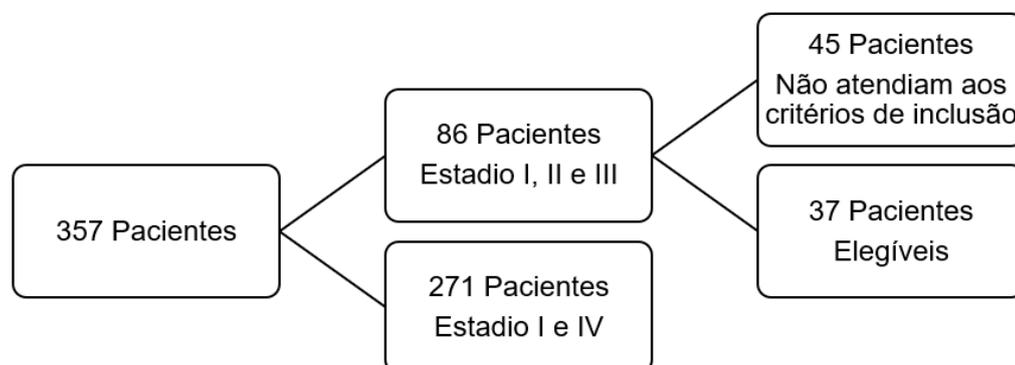
#### 3.1 Ética

O projeto de pesquisa que culminou com esta Dissertação de Mestrado foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), vinculado à Pró-Reitoria de Pesquisa, instituída pela Portaria PRP nº 009/2014 em novembro de 2014. O protocolo foi registrado com o CAAE 97437418.5.0000.5404, e aprovado pelo parecer consubstanciado número 4.806.695 (Anexo 1).

#### 3.2 Casuística

Trata-se de uma análise retrospectiva dos prontuários de 357 doentes acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar para o Tratamento do Câncer de Reto, do Grupo de Coloproctologia da FCM-UNICAMP, diagnosticados com CR localizados abaixo da reflexão peritoneal, cujos dados foram inseridos em base eletrônica de dados de forma prospectiva. Foram selecionados neste estudo apenas os portadores de CR extraperitoneal nos estágios I, II e III que alcançaram cCR ou pCR, resultando em um grupo de 82 doentes. Desse total, 37 pacientes que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus exames de PET/CT analisados (Figura 12).

**Figura 12** - Fluxograma da casuística selecionada



Os pacientes foram selecionados e ordenados segundo critérios de inclusão e exclusão.

### 3.3 Critérios de inclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma;
- Doentes nos estádios I, II e III da classificação TNM (8<sup>a</sup>. Edição);
- Doentes submetidos a exames de PET/CT antes e após a realização de QRN, independente do protocolo de QTN utilizado;
- Tumores localizados até 7 cm da margem anal com possibilidade de avaliação através do toque retal.

### 3.4 Critério de exclusão

Foram excluídos do presente estudo:

- Os menores de 18 anos;
- Doentes que pertenciam a grupos de vulnerabilidade (indígenas e quilombolas);
- Os classificados do estágio IV da classificação TNM;
- Doentes que realizaram o PET/CT após primeira sessão de QT;
- Doentes onde não se obteve todas as variáveis selecionadas;
- Os doentes que não apresentaram cCR ou pCR;
- Os que não concordaram a participar do estudo;
- Doentes que apresentavam um segundo tumor primário;
- Aqueles diagnosticados com tumores sincrônicos;
- Portadores de síndromes de câncer colorretal hereditário;
- Doentes com câncer associado a doença inflamatória intestinal

### 3.5 Técnica para realização do PET/CT

Foram avaliados exames de PET/CT dos 37 pacientes elegíveis cujo diagnóstico de adenocarcinoma de reto foi confirmado por estudo histopatológico e que se enquadraram nos critérios de inclusão propostos. Para a obtenção das imagens do PET/CT, foi utilizado o banco de dados do Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP. Todos os exames foram novamente analisados por Médico Especialista em Medicina Nuclear, com grande experiência na análise do PET/CT.

Em todos os doentes incluídos no presente estudo o PET/CT pós-QRN foi realizado, entre 12 e 30 semanas, com média de 23,7 semanas, após a conclusão da RT. No exame pós-QRN manteve-se a padronização técnica daqueles realizados antes da realização da QRN. Nos exames realizados antes e após a QRN foram analisadas variáveis qualitativas como o Valor de Resposta Visual (VRS), radiômicas quantitativas (MTV e TLG) e variáveis semiquantitativas (SUV). Na avaliação do PET/CT foram analisados o ROI e dois limites de captação: o limite habitualmente padronizado (*threshold*) e o limite com o melhor valor de captação [*Best Value Fit* (bvf)] com o intuito de selecionar a área onde ocorria a melhor captação possível da FDG-<sup>18</sup>F.

### 3.5.1 Preparação e Aquisição PET/CT

Todos os pacientes submetidos à realização do exame tiveram que realizar um jejum de 6 horas para a administração do fármaco 18-fluordesoxiglicose (FDG-<sup>18</sup>F). Além disso, deveriam ter níveis de glicose sérica mantidos menores que 180mg/dl, valores esses padronizados e validados anteriormente (155,156).

Para aquisição das imagens foi utilizada uma dose padrão de 0,10 a 0,12 mci/kg de FDG-<sup>18</sup>F, injetado por via intravenosa. Os dados foram adquiridos através de um equipamento dedicado de PET/CT (Biograph mCT40, Siemens Healthcare, USA) e as imagens analisadas através de um programa de análise de imagem específico do equipamento.

O PET foi adquirido no modo 3D a 90 s/bed e as imagens foram reconstruídas e exibidos nos planos transversal, coronal e axial padronizando-se os cortes, nos diferentes planos, em 5mm de espessura.

As imagens PET/CT FDG-<sup>18</sup>F foram analisadas por dois especialistas em Medicina Nuclear com grande experiência na análise de imagens com o PET/CT. A interpretação quantitativa realizada de forma semiautomática (MFS VB20, syngo.via MM Oncology, Siemens Medical Solutions, EUA ®) foi realizada em todas as imagens do PET/CT para determinar, inicialmente, a carga tumoral em todo o corpo.

Resumidamente, a técnica consiste em colocar um círculo, representando o *Volume Of Interest* (VOI) de modo semiautomático na imagem coronal, tendo-se o cuidado para abranger todos os sítios tumorais. Depois que o VOI foi traçado, o ponto de corte do SUVmax foi definido em  $\geq 2,5$  e o limite de SUVmax foi fixado em 41%

(163). O valor de absorção padronizado (SUV) é uma medida semiquantitativa utilizada para avaliar a absorção de um radiofármaco em uma determinada região de interesse. A determinação dos valores do SUV nos tecidos é importante, pois marca a intensidade de captação do FDG-<sup>18</sup>F, sendo um parâmetro útil para determinar a atividade metabólica do tumor.

### 3.5.2 Região de Interesse [*Region Of Interest (ROI)*] e Limites das Áreas de Captação (*threshold*)

Para a avaliação dos exames de PET/CT é necessária a determinação da área de captação a ser avaliada, por meio de delimitação manual ou semiautomática do local com maior captação da FDG-<sup>18</sup>F (161,163,164).

A região com o volume de interesse é conhecida como ROI ou VOI (*Volume Of Interest*) é estabelecida, manualmente, pelo médico especialista. A delimitação dessa área tem como objetivo contemplar toda a região com a lesão neoplásica, eliminando áreas com menor captação e que podem corresponder a tecidos com captação fisiológica.

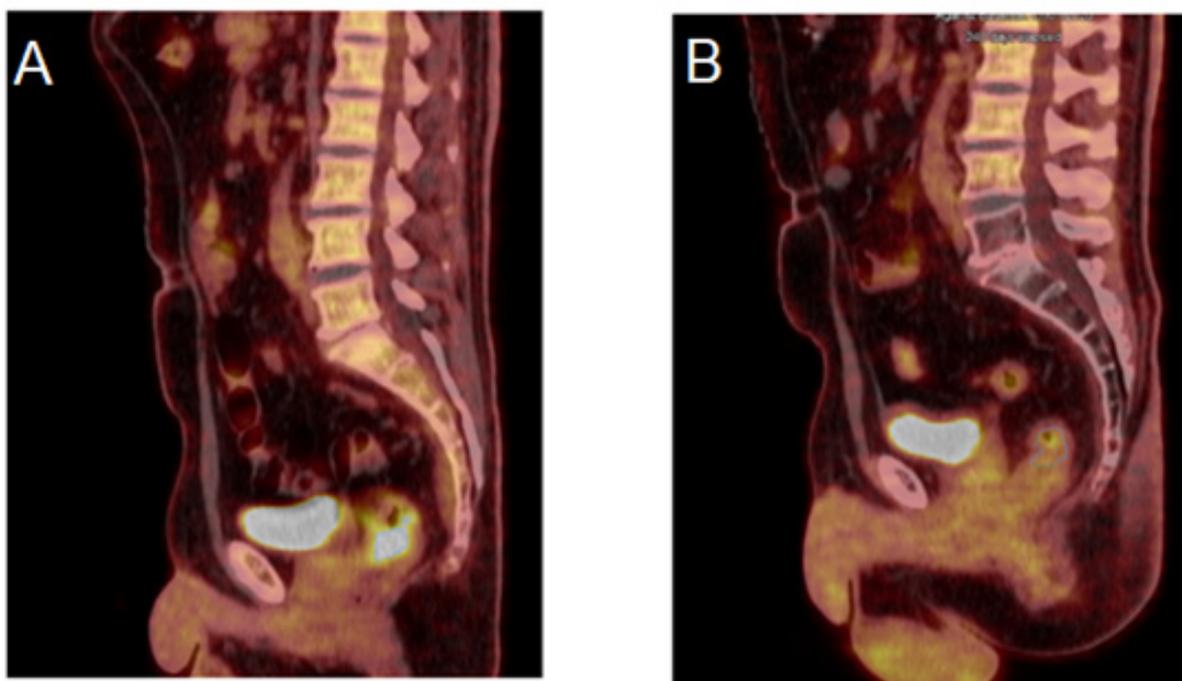
O ROI é determinado por uma quantificação dos *voxels* pelo programa de análises do PET/CT gerando os dados com os valores de SUV, bem como permitindo a análise de outras variáveis radiômicas (91,92).

A palavra voxel originou-se, por analogia, com "*pixel*", com **vo** representando "volume" (em vez de "*picture*" do pixel) e **el** representando "*elemento*" (157). Um *voxel* representa um valor em uma área previamente estabelecida em um espaço tridimensional. Representa uma única amostra, ou dado pontual, em uma área demarcada em três dimensões. Este dado pontual pode consistir em um único aspecto da informação, tal como a opacidade, ou múltiplas, tais como cor, além da opacidade. Análises de *voxels* são frequentemente empregadas para a quantificação de dados médicos e científicos realizadas por programas de análise de imagem assistida por computador.

No que tange a determinação dos limites de área de interesse (*threshold*), sua definição define um limiar em que, através dos voxels da imagem, é possível determinar qual o melhor valor para a área tumoral ou área de fundo de imagem. Em outras palavras, a definição do *threshold* indica qual é a área de fato onde se pretende analisar a captação do radiofármaco. Devido à grande variabilidade na interpretação

dos exames com mudança das áreas de limite de interesse para análise, padronizou-se um valor de corte definido em 41% (142). Porém, cabe ponderar que nem sempre este ponto de corte proporciona a avaliação da melhor área tumoral (Figura 13A e 13B).

**Figura 13** - A: PET/CT pré-QRN avaliando área de até 42% preconizada pela literatura mostrando que não houve contemplação de toda a área com tumor. B: PET/CT realizado após a QRN utilizando-se o limite de até 42% como preconizado pela literatura demonstrando que ocorre captação da 18F-FDG em área não relevante para análise



Fonte: Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

No presente estudo optou-se por realizar as análises sempre obedecendo um limite da área para análise (*threshold*). Padronizou-se que a leitura fosse sempre feita em uma local específico, tanto nos exames de PET/CT realizados antes da QRN quanto nos realizados após a QRN. Nos exames pré-QRN a análise da imagem foi sempre realizada num valor de limite de captação (*threshold*) entre 10 e 30%, aumentando esses valores em 5%. Ou seja, foram realizadas avaliações em 10%,15%, 20%, 25% e 30%, a depender da melhor imagem captada, que era estabelecida pelo médico especialista.

Ao avaliar-se o PET/CT realizado após o emprego da QRN utilizou-se, inicialmente, os mesmos intervalos de 10 a 30% para definir os limites de captação (*threshold*), semelhantes ao que foi utilizado nos exames realizados antes da QRN. A seguir, com o objetivo de determinar a melhor área de captação, otimizou-se esse

intervalo para uma faixa entre 40% a 60%, com o cuidado de sempre manter os intervalos crescentes de 5%. Ou seja, 40%, 45%, 50%, 55% e 60%. Para os valores encontrados nesses limites de área (threshold) adotou-se a nomenclatura *best value fit* (bvfi). Assim, para cada variável estudada, foram analisados os limites de captação habitualmente preconizados nos PET/CT-pré, PET/CT-pós e os limites encontrados no bvfi (PET/CT-pós-bvfi). Como exemplo, ao analisar-se a variável SUVmax obtinham-se os valores do SUVmax pré-QRN, SUVmax pós-QRN, SUVmean e do SUVmax-bvfi pós-QRN, este último representando os valores do SUVmax, após a determinação da melhor faixa de valor para captação do exame.

### 3.5.3 Valor de Absorção Padrão [*Standardized Uptake Value (SUV)*]

O SUV é um parâmetro semiquantitativo que é utilizado para avaliar a captação de radiofármaco pelo metabolismo celular durante o exame do PET/CT. O valor do SUV geralmente é identificado 1 hora e duas horas após a administração do radiofármaco (SUV/1 hora e SUV/2 horas). Alguns autores avaliam as diferenças de captação após uma e duas horas depois da administração do radiofármaco (SUV/1h e SUV/2h). Esse cálculo tem como objetivo verificar a capacidade de captação da FDG-<sup>18</sup>F em um determinado intervalo de tempo, o que pode estar relacionado a intensidade do metabolismo tumoral. Entretanto, pela grande variação que essa variável apresenta, no presente estudo optou-se pela não realização do cálculo desta variável.

Para quantificar o acúmulo de FDG-<sup>18</sup>F, o SUV foi calculado como se segue:  $SUV = L(A/bw)$  onde **L**, é a absorção local de FDG-<sup>18</sup>F nas imagens do PET/CT com correção de atenuação (MBq/kg), **A** é a atividade FDG-<sup>18</sup>F no início da aquisição de PET/CT (MBq) e **bw** (body weight) é o peso corporal do paciente (kg). O Volumes de interesse (VOI) foi inicialmente posicionado na área de onde ocorria a captação anormal de FDG-<sup>18</sup>F, correspondente ao tumor, no PET/CT pré-QRN e, em seguida, obedecendo a mesma técnica, no exame realizado após QRN. SUVmax foi calculado como o valor SUV máximo dentro de cada VOI nos cortes transaxiais com a maior concentração de radioatividade, normalizada para a dose injetada de FDG-<sup>18</sup>F e o peso corporal do paciente. O SUVmax foi avaliado no PET/CT realizado antes da QRN (SUVmax-pré) após CRT (SUVmax-pós). Desde a determinação do SUVmax é simples e independente do observador, SUVmax é o parâmetro mais utilizado na

prática clínica. No entanto, o SUVmax não representa toda a carga metabólica do tumor porque o valor é avaliado em apenas um *voxel*. Também, pela mesma razão, o SUVmax é sensível a interferências na imagem, sendo, portanto, impactado por várias características do paciente e parâmetros de imagem. Assim, o cálculo mais preciso do SUV deve avaliar o seu valor médio dentro de uma pequena ROI e de tamanho fixo na área do tumor. Hoje em dia a determinação dos valores médios do SUV dentro de uma ROI previamente estabelecida, pode ser uma alternativa mais robusta do que o cálculo apenas do SUVmax.

Os valores de SUVmax, também foram usados para avaliar a resposta à terapia do tumor após a QRN, calculando a diferença absoluta (DSUVmax) pela fórmula:

$$DSUVmax = SUVmax\text{-pré} - SUVmax\text{-pós}$$

Durante a realização do PET/CT é possível analisar os valores máximos e mínimos do SUV (SUVmax e SUVmin, respectivamente) e que correspondem a área de maior e menor metabolismo do radiofármaco. A determinação dos valores máximos e mínimos do SUV possibilita o cálculo do valor do SUV médio (SUVmean). O SUVmean representa a média do metabolismo tecidual encontrado no exame realizado. A partir da determinação dos valores do SUVmean, também é possível avaliar a diferença entre esses valores pela fórmula:

$$DSUVmean = SUVmax - SUVmin$$

A avaliação do SUV é importante pois marca a intensidade de captação da substância, sendo útil para caracterizar a atividade metabólica do tumor. Nos serviços especializados é realizada uma divisão deste parâmetro caracterizada pelo valor máximo e mínimo do SUV (SUVmax e SUVmin, respectivamente) e que determina a maior e a menor captação do metabolismo do radiofármaco no tecido neoplásico. Outra variável frequentemente analisada é o valor do SUV médio (SUVmean) que representa a média do metabolismo do SUV encontrado em cada análise.

Neste estudo, optou-se por avaliar apenas a variável de SUV na primeira hora quantificando os valores de SUVmax e SUVmean em todas os exames realizados, antes ou após a QRN, nos exames antes da QRN foram avaliadas com

limites de captação (*threshold*) padronizados para cada doente e, nos exames pós-QRN além da avaliação do SUVmax em área com limite padronizado, semelhante ao que foi feito no exame pré-QRN, avaliou-se, também, os valores na melhor área de captação (SUVmax pós-QRNbvf).

### 3.5.4 Valor Metabólico do Tumor [*Metabolic Tumor Value (MTV)*]

O MTV é um parâmetro quantitativo do PET/CT e utilizado para analisar volume do metabolismo do tumor. O cálculo do MTV pode ser interessante no CR, pois permite mensurar e monitorar a atividade metabólica do tumor ao longo do tratamento QRN. Os valores do MTV representam o volume de tecido com aumento atividade metabólica. O MTV é calculado usando um limite captação (*threshold*) onde ocorria a identificação dos maiores valores de captação do SUV (SUVmax). O valor do SUVmax foi utilizado para estabelecer, com maior precisão, os limites do maior metabolismo do tumor onde o MTV seria calculado.

A definição da região de interesse ao redor do tumor é completada no próprio equipamento com o auxílio de ferramentas de segmentação semiautomáticas. Concluída esta etapa, o *voxel* com o máximo valor de SUV dentro do ROI do tumor é identificado. O limiar de 41% do SUVmax foi usado para definir os limites do tumor. Qualquer *voxel* com SUV maior ou igual a esse limite foi considerado como parte do tumor. O valor final para o MTV foi calculado adicionando o volume de todos os *voxels* que, encontravam-se nos limites estabelecidos, utilizando o programa de análise de imagem. Para o cálculo porcentual da diferença entre os valores encontrados no MTV pré-QRN e os valores encontrados pós-QRN e pós-QRN-bvf utilizou-se as seguintes fórmulas, respectivamente:

$$\Delta\text{MTV}\% = \frac{\text{MTV}_{\text{pré}} - \text{MTV}_{\text{pós}}}{\text{MTV}_{\text{pré}}} \times 100\%$$

$$\Delta\text{MTV}\% = \frac{\text{MTV}_{\text{pré}} - \text{MTV}_{\text{pós-bvf}}}{\text{MTV}_{\text{pré}}} \times 100\%$$

A comparação dos valores do MTV antes e após o emprego da QRN pode ser uma variável prognóstica significativa e relacionada a presença de cCR ou pCR. Embora este valor demonstre de forma mais significativa a carga metabólica tumoral, o fato de poder sofrer interferências e depender do limite de captação (*threshold*) utilizado para sua avaliação, torna-se uma variável que somente vem sendo utilizada nos estudos mais recentes (161,162,165-170).

### 3.5.5 Total de Glicólise na Lesão [*Total Lesion Glycolysis (TLG)*]

Outra variável disponibilizada quando se utiliza o PET/CT é a mensuração do Total de glicólise na lesão (TLG). Os valores do TLG refletem a análise quantitativa da atividade metabólica total (consumo de glicose total) pela lesão tumoral. Os tecidos neoplásicos, em virtude do seu intenso metabolismo requerem uma grande metabolização das moléculas de glicose. Assim, o cálculo do TLG pode representar, de forma indireta, o metabolismo tumoral.

Para cálculo deste parâmetro leva-se em consideração a soma do produto do MTV de cada lesão pelos valores médio do SUV (SUV<sub>mean</sub>). O cálculo do TLG e a diferença, em porcentagem, dos valores do DTLG é calculada pela fórmula:

$$TLG = SUV_{\text{mean-pré}} \times MTV_{\text{pré}} - SUV_{\text{mean-pós}} \times MTV_{\text{pós}}$$

$$\Delta TLG\% = \frac{SUV_{\text{mean-pré}} \times MTV_{\text{pré}} - SUV_{\text{mean-pós}} \times MTV_{\text{pós}}}{SUV_{\text{mean-pré}} \times MTV_{\text{pré}}}$$

Assim como o MTV, o TLG também determina de forma mais expressiva a carga metabólica tumoral, porém devido sua relação direta com o MTV observa-se dificuldade semelhante em seu uso devido a variabilidade de acordo com os índices de segmentação utilizados. Estudos da comunidade Europeia determinaram um limite (*threshold*) para seu cálculo num valor fixo de 42%. Porém, cabe destacar, que esse limite pode não ser tão útil, pois pode causar a inclusão de áreas não relacionadas a atividade metabólica tumoral. Assim como foi feito para os valores de SUV<sub>max</sub> após a QRN foram calculados os valores do TLG após a QRN na área limite (*threshold*) de melhor captação (MTV-pós QRN-bfv).

### 3.5.6 Valor de Resposta Visual [*Visual Response Score (VRS)*]

O valor de resposta visual (VRS) é um parâmetro qualitativo que é obtido após a comparação do PET/CT pré-QRN com o PET-CT pós-QRN, sendo determinado através da análise da imagem de acordo com as mudanças presentes na região tumoral. Larson et al. (158) desenvolveram um estudo onde propuseram essa avaliação e criaram uma classificação com o objetivo de determinar se existe ainda a presença de tecido neoplásico ou se houve uma resposta significativa após a terapia neoadjuvante. A classificação baseia-se na análise onde havia tecido tumoral e que foi substituída por tecido fibrótico possibilitando uma avaliação do grau de resposta do tumor a QRN. Os parâmetros de resposta a QRN são determinados comparando as imagens do PET/CT antes e após o tratamento QRN, visualmente observando-se a variação da captação do traçador no local do tumor. Os parâmetros avaliados visualmente são expressos como uma pontuação VRS ou índice de resposta visual (VRI), como a resposta percentual estimada do tumor à QRN. A pontuação do VRS é registrada em uma escala contendo 5 pontos e pode ser analisada do Quadro 2.

**Quadro 2** - Classificação da resposta visual analisada pelo PET/CT

| Pontuação | Intensidade da Resposta a QRN      |
|-----------|------------------------------------|
| 0         | Sem resposta ou progressão tumoral |
| 1         | 1% a 33%                           |
| 2         | >33 a 66%                          |
| 3         | >66% a 99%                         |
| 4         | >99%                               |

Fonte: Larson et al. (158).

No presente estudo, optou-se por acrescentar a pontuação do VRS como uma das ferramentas para a análise dos exames.

### 3.6 Análise estatística

Para comparar os valores encontrados no PET/CT antes e após a QRT foram utilizados os testes não-paramétricos de Friedman e Wilcoxon. O teste não-paramétrico de Friedman foi aplicado para verificar se o tratamento QRN proposto surtiu efeito ou não.

O teste de não-paramétrico de Wilcoxon, foi utilizado para determinar a magnitude dos dados encontrados comparando-se as diferentes variáveis consideradas duas a duas (pareadas). Para avaliar a correlação entre as variáveis radiômicas analisadas utilizou-se o teste de correlação de Spearman. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para a avaliar da correlação entre duas variáveis.

Para a análise estatística da variável qualitativa, VRS, utilizou-se o teste Z para duas proporções que compara se o valor de duas determinadas variáveis é estatisticamente significativa.

Em todos os testes foi estabelecido nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Variáveis clínicas e histopatológicas

Na Tabela 1 encontram-se todas as variáveis clínicas e histopatológicas avaliadas:

**Tabela 1** - Variáveis clínicas, laboratoriais e histopatológicas dos 37 doentes incluídos no estudo

| Variáveis                                   | N (%)      |
|---|------------|
| Sexo  |            |
| Feminino                                    | 12 (32,43) |
| Masculino                                   | 25 (67,56) |
| Idade                                       |            |
| ≥50 anos                                    | 32 (86,48) |
| <50 anos                                    | 5 (13,51)  |
| Raça  |            |
| Branca                                      | 26 (70,27) |
| Parda                                       | 7 (18,9)   |
| Negra                                       | 2 (5,40)   |
| Amarela                                     | 2 (5,40)   |
| CEA sérico (ng/ml)                          |            |
| ≤ 5mg/dl                                    | 27 (72,97) |
| > 5mg/dl                                    | 10 (27,02) |
| Antecedentes familiares de CCR              |            |
| Presente                                    | 10 (27,02) |
| Ausente                                     | 27 (72,97) |
| Índice de massa corpórea (IMC)              |            |
| 18,5-24,9                                   | 11 (29,72) |
| 25-29,9                                     | 16 (43,24) |
| >30   | 10 (27,02) |
| Estádio                                     |            |
| I   | 4 (10,81)  |
| II  | 5 (13,51)  |
| III   | 28 (74,82) |
| Profundidade de invasão na parede retal (T) |            |
| T2  | 9 (24,32)  |
| T3  | 16 (43,23) |
| T4  | 12 (32,42) |
| Linfonodos comprometidos (N)                |            |
| N -   | 13 (35,13) |
| N +   | 24 (64,86) |

N = número de doentes; % = percentagem; CEA = antígeno carcinoembrionário; IMC = índice de massa corpórea; T = tumor; N = linfonodos.

Neste estudo foram avaliadas variáveis qualitativas e quantitativas. Nas variáveis qualitativas analisou-se a análise de resposta visual (VRS). No contexto das variáveis quantitativas foram analisadas o SUV, SUVmax, SUVmean,  $\Delta$ SUV, MTV  $\Delta$ MTV, TLG e  $\Delta$ TLG sendo as quatro últimas o principal objetivo deste estudo. Com relação aos valores do SUV deu-se uma menor ênfase na sua avaliação isolada focando em mensurá-la como critério de correlação com as medidas de MTV e TLG.

#### 4.2 Avaliação dos fatores quantitativos

Na Tabela 2 encontram-se os dados descritivos com relação ao tempo de realização do PET/CT após a QRN. Verificou-se que o tempo médio para realização do exame foi de  $23,7 \pm 3,4$  semanas com intervalo de confiança de 95% (Tabela 2).

**Tabela 2** - Análise descritiva avaliando-se o intervalo de tempo para a realização do PET/CT após a QRN

| <b>Tempo para realização do PET/CT pós QRN Semanas</b> |      |
|--|------|
| Média  | 23,7 |
| Mediana  | 20   |
| Desvio padrão  | 10,6 |
| Primeiro quartil                                       | 16   |
| Terceiro quartil                                       | 32   |
| Mínimo   | 8    |
| Máximo   | 48   |
| Número de doentes                                      | 37   |
| Intervalo de confiança                                 | 3,4  |

Na Tabela 3 encontra-se a análise qualitativa da determinação dos valores do VRS. Constatou-se que o VRS nos tumores estratificados nos graus 3 e 4 foram significantes maiores quando comparados ao doente classificado no grau 1.

Para a realização desta análise utilizou-se o teste Z de duas proporções que propõe a análise de forma que sejam avaliados dois níveis de variáveis e o p-valor é a comparação direta entre eles.

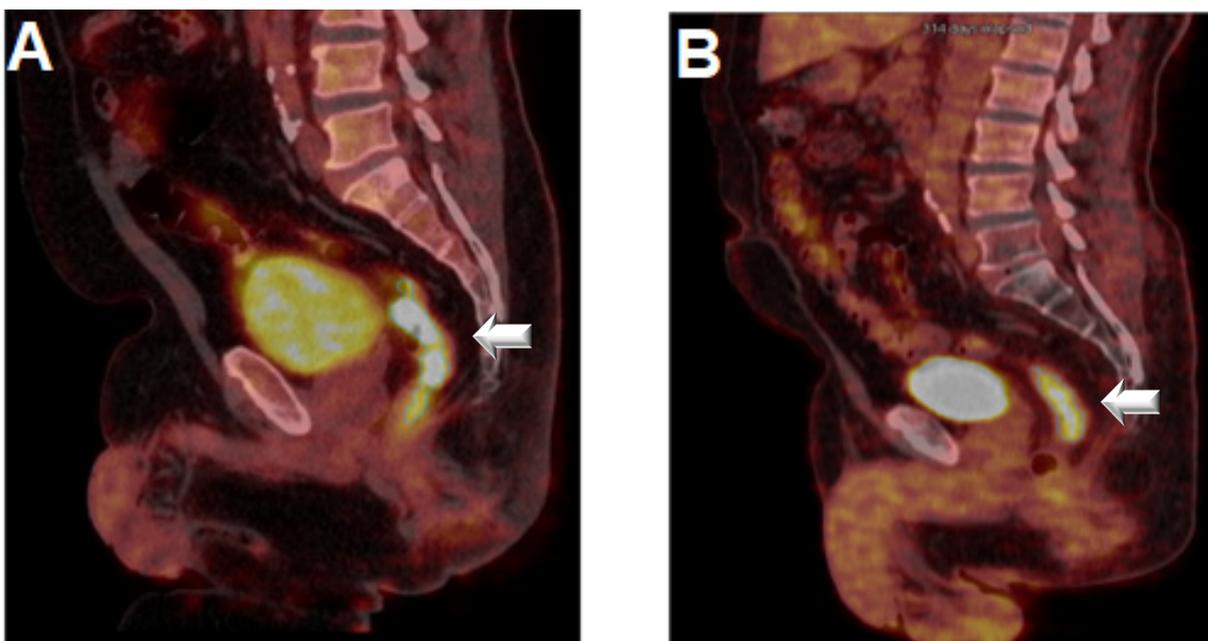
**Tabela 3** - Distribuição dos valores de VRS no tumor primário

| <b>VRS</b> | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>P valor</b>      |
|------------|----------|----------|---------------------|
| Grau 1     | 1        | 2,7      | < 0,001             |
| Grau 3     | 13       | 35,1     | 0,02                |
| Grau 4     | 23       | 62,2     | Valor de referência |

VRS = Valor de resposta visual; N = número de doentes; % = porcentagem; p-valor = valor de p. Teste Z de duas proporções.

Na Figura 14 observa-se a avaliação pelo PET/CT com VRS1 (A - pré-QRN (B após-QRN). Observa-se discreta redução de captação (redução menor que 33%) entre o PET/CT pré-QRN e o PET/CT pós-QRN.

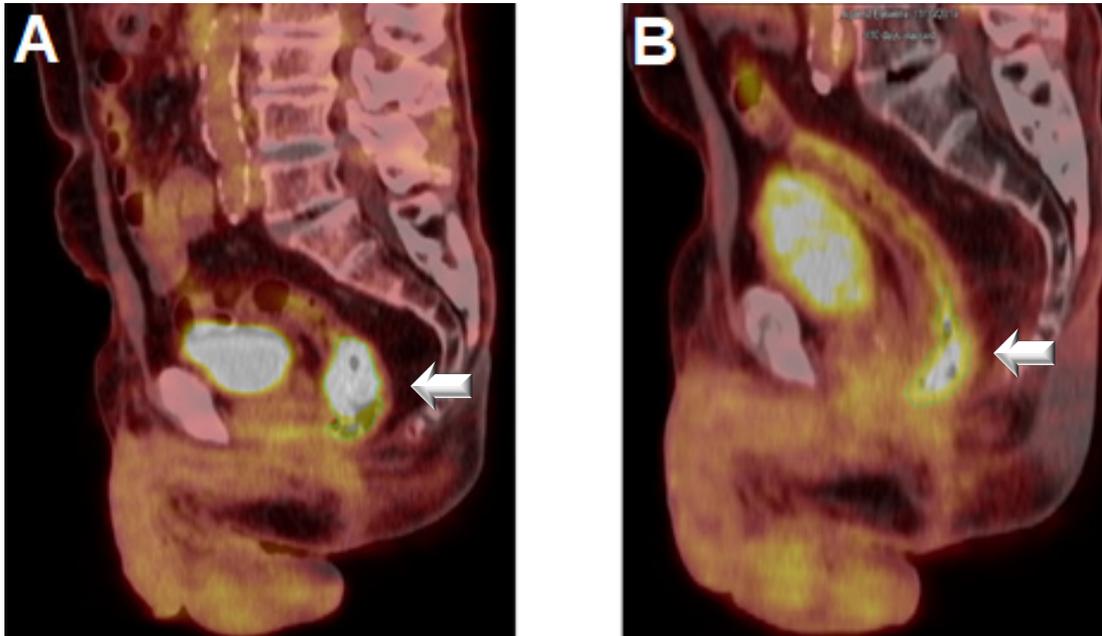
**Figura 14** - Avaliação pelo PET/CT com VRS1 (A - pré-QRN (B após-QRN). Observa-se discreta redução de captação (redução menor que 33%) entre o PET-CT pré-QRN e o PET-CT pós-QRN



Fonte: Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

Na Figura 15 observa-se os valores obtidos para o VRS3 no PET/CT. Constata-se que houve uma redução significativa (> 66%) da captação do radiofármaco no sítio tumoral (melhor resposta tumoral) ao comparar-se os exames realizados antes (A) e após (B) a QRN (setas brancas).

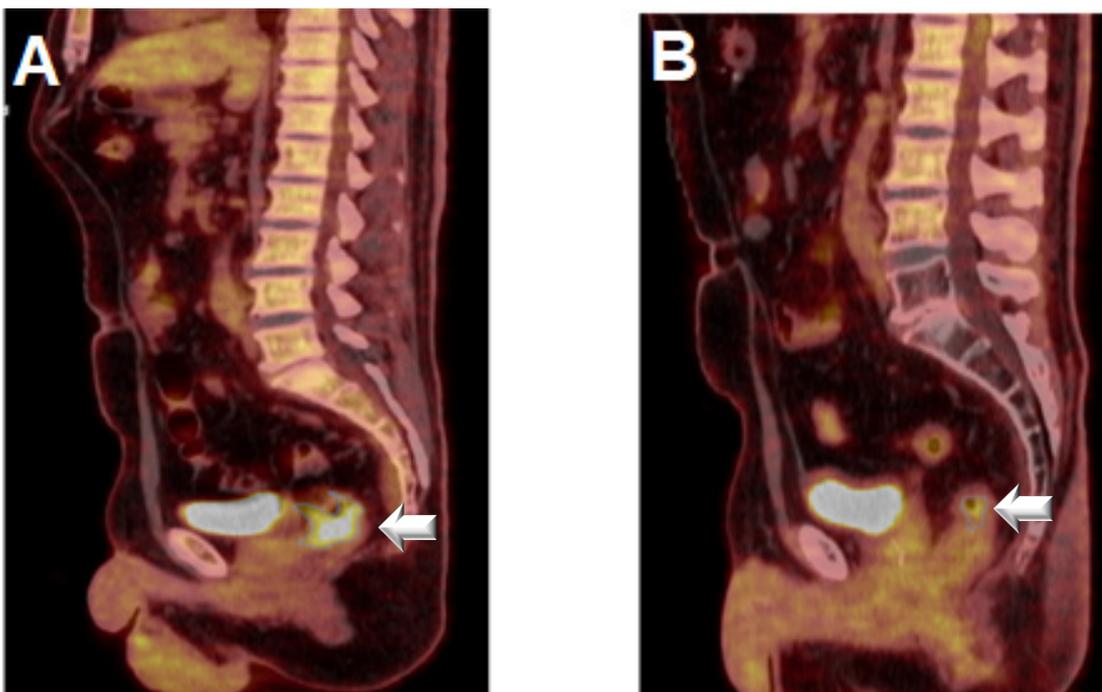
**Figura 15** - A: VRS3 no PET/CT. Consta-se que houve uma redução significativa ( $> 66\%$ ) da captação do radiofármaco no sítio tumoral (melhor resposta tumoral) ao comparar-se os exames realizados antes (A) e após (B) a QRN (setas brancas)



Fonte: Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

Na Figura 16 observa-se o PET/CT mostrando a captação do VRS4 em doente classificado no grau 4. Verifica-se que não se identifica áreas de hipermetabolismo. (A- pre e B pos)

**Figura 16** - A: PET/CT mostrando a captação do VRS4 em doente classificado no grau 4. Verifica-se que não se identifica áreas de hipermetabolismo. (A- pre e B pos)



Fonte: Serviço de Medicina Nuclear da FCM-UNICAMP.

Na Tabela 4, apresenta-se os valores médios do SUVmax pré-QRN, SUVmax pós-QRN, SUVmax-bvf pós-QRN, SUVmean pré-QRN, SUVmean pós-QRN e SUVmean-bvf pós QRN, MTV pré-QRN, MTV pós-QRN, MTV-bvf pós-QRN, TLG pré-QRN, TLG pós-QRN, TLG-bvf pós-QTN,  $\Delta$ -SUV pré-QRN,  $\Delta$ -SUV pós-QRN e, finalmente  $\Delta$ -SUV-bvf pós-QRN, no exames realizados antes e após a QRN. Constatou-se que os valores encontrados para o MTV antes da QTN foram de 29,37 cm<sup>3</sup>, com queda para 24,87cm<sup>3</sup> quando se utilizou os limites habituais (*threshold*), e com redução para 6,44 cm<sup>3</sup> quando se analisou o MTV-bvf.

**Tabela 4** - Comparação entre os valores do SUVmax, SUVmean, MTV, TLG e  $\Delta$ -SUV, nos momentos pré-QRT, pós-QRT e pós-QRN-bvf

| Variáveis              |         | Média | Mediana | DP     | Q1    | Q3     | N  | IC    | p      |
|------------------------|---------|-------|---------|--------|-------|--------|----|-------|--------|
| SUVmax (g/ml)          | Pré-QRN | 25,10 | 19,83   | 16,47  | 13,65 | 29,83  |    | 5,31  |        |
|                        | Pós-QRN | 5,0   | 4,13    | 2,74   | 3,04  | 5,67   | 37 | 0,88  | <0,001 |
|                        | Pós-bvf | 4,83  | 4,32    | 2,41   | 3,05  | 5,67   |    | 0,78  |        |
| SUVmean (g/ml)         | Pré-QRN | 9,53  | 8,14    | 5,36   | 6,24  | 11,02  |    | 1,73  |        |
|                        | Pós-QRN | 2,18  | 1,95    | 0,94   | 1,60  | 2,77   | 37 | 0,30  | <0,001 |
|                        | Pós-bvf | 3,01  | 2,70    | 1,21   | 2,07  | 3,66   |    | 0,39  |        |
| MTV (cm <sup>3</sup> ) | Pré-QRN | 29,37 | 21,45   | 24,54  | 10,8  | 40,06  |    | 7,91  |        |
|                        | Pós-QRN | 24,87 | 16,82   | 25,53  | 7,27  | 26,97  | 37 | 8,19  | <0,001 |
|                        | Pós-bvf | 6,44  | 5,18    | 7,53   | 3,23  | 6,77   |    | 2,43  |        |
| TLG (g)                | Pré-QRN | 287,7 | 139,0   | 283,78 | 91,89 | 428,02 |    | 94,66 |        |
|                        | Pós-QRN | 43,22 | 30,77   | 44,13  | 16,54 | 49,90  | 37 | 14,22 | <0,001 |
|                        | Pós-bvf | 15,15 | 11,73   | 10,18  | 7,28  | 20,46  |    | 3,28  |        |
| $\Delta$ -SUV          | Pré-QRN | 1,54  | 1,49    | 0,41   | 1,24  | 1,80   |    | 0,13  |        |
|                        | Pós-QRN | 1,25  | 1,25    | 0,55   | 0,82  | 1,52   | 37 | 0,18  | <0,001 |
|                        | Pós-bvf | 0,57  | 0,54    | 0,22   | 0,43  | 0,64   |    | 0,07  |        |

SUVmax = *Standardized uptake value maximo*; SUVmean = *Standardized uptake value median*; MTV= *Metabolic tumor value*; TLG = *Total lesion glycolysis*; DSUV= *Standardized uptake value variation*; D.P.= *Desvio padrão*; Q1= *primeiro quartil*; Q3= *Terceiro Quartil*; N= *Número de doentes*; I.C.= *Intervalo de Confiança*; p= *Valor de p. Teste de Friedman*.

Na Tabela 5, verifica-se que ao comparar-se os valores do MTV no PET/CT realizados antes e após a QRN, com os limites de captação habitualmente utilizados não se encontrou diferença significativa. Contudo, quando se comparou os valores do MTV obtidos no PET/CT realizado antes da QRN e após a TN, porém adotando o MTV-bvf houve diferença significativa (<0,001).

Quando se avaliou os valores médios do TLG, nos exames realizados antes e após a QRN, também se verificou queda, com resultado de 287,70g no PET/CT realizados antes da TN, 43,22g no PET/CT após a QRN utilizando-se o limite de captação habitual, e de 15,15g no PET/CT que analisou o limite TLG-bvf. Essa redução dos valores do TLG foi estatisticamente significativa em todos os momentos analisados (p< 0,001).

**Tabela 5** - Comparação dos valores de SUVmax, SUVmean, TLG e MTV antes e após o emprego da QRT comparando-se os momentos da avaliação pós-QRN e pós-QRN-bvf

| Variável | Momento da avaliação | Pré-QRN Pós-QRN |         |
|----------|----------------------|-----------------|---------|
|          |                      | Valores de p    |         |
| SUV max  | Pós-igual            | < 0,001         | 0,594   |
|          | Pós-bvf              | < 0,001         |         |
| SUV mean | Pós-igual            | < 0,001         | < 0,001 |
|          | Pós-bvf              | < 0,001         |         |
| MTV      | Pós-igual            | 0,141           | < 0,001 |
|          | Pós bvf              | < 0,001         |         |
| TLG      | Pós-igual            | 0,007           | < 0,001 |
|          | Pós-bvf              | < 0,001         |         |

SUV = *Standardized Uptake Value*; Max = máximo; Mean = média; MTV = *Metabolic Tumor Value*; TLG = *Total Lesion Glycolysis*; bvf= *Best Visual fit*; Pré = Antes da QRN; Pós = Após a QRN.

Na Tabela 6 encontra-se a análise da correlação entre os valores do  $\Delta$ SUV, com os valores encontrados para o MTV e TLG nos exames de PET/CT realizados antes e após a QRN. Verificou-se correlação positiva entre os valores do  $\Delta$ SUV com os valores de MTV, apenas nos exames realizados após a realização da QRN.

**Tabela 6** - Correlação entre os valores do  $\Delta$ -SUV com os valores de MTV e TLG obtidos antes da QRN, após a QRN e após a QRN utilizando-se a análise do bvf

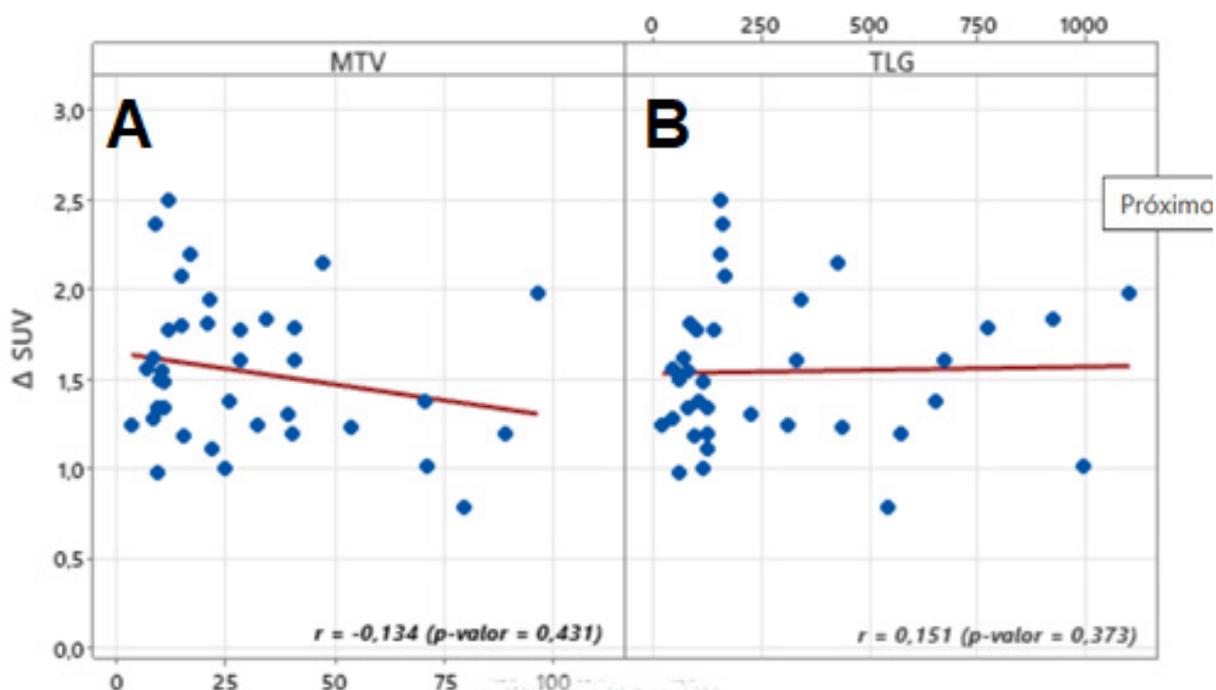
| Variáveis   |     | $\Delta$ -SUV  |        |
|-------------|-----|----------------|--------|
|             |     | Correlação (r) | P      |
| Pré-QRN     | MTV | -0,134         | 0,431  |
|             | TLG | 0,151          | 0,373  |
| Pós-QRN     | MTV | 0,480          | 0,003  |
|             | TLG | 0,520          | 0,001  |
| Pós-QRN-bvf | MTV | 0,391          | 0,017  |
|             | TLG | 0,502          | 0,0022 |

$\Delta$ -SUV= *Standardized uptake value variation*; r= coeficiente de Spearman; p= valor de p; MTV= *Metabolic tumor value*; TLG= *Total lesion glycolysis*

### 4.3 Correlação entre as variáveis

Na Figura 17A observa-se a correlação entre os valores de  $\Delta$ -SUV com MTV, enquanto na Figura 17B a correlação com os valores do TLG nos doentes antes de serem submetidos a QRT. Observa-se que existe uma correlação negativa em relação aos valores do MTV e sem significância estatística.

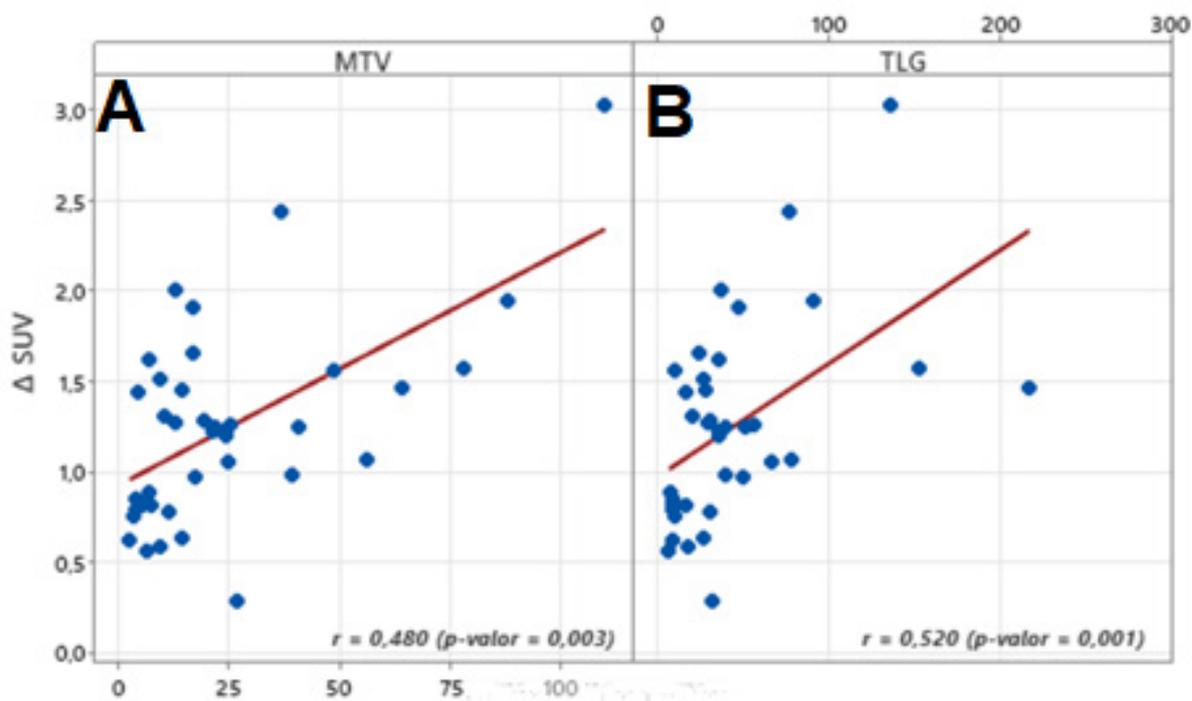
**Figura 17** - A: Correlação entre o  $\Delta$ -SUV com os valores do MTV antes da realização da QRN ( $r=0,134$ ,  $p=0,431$ ). B: Correlação entre o  $\Delta$ -SUV e os valores do TLG antes da QRN ( $r=0,151$ ,  $p=0,373$ ). R = Coeficiente de Spearman. P = valor de p



Na Figura 18A, observa-se a correlação entre os valores do  $\Delta$ -SUV e os valores de MTV, enquanto na Figura 18B a correlação do  $\Delta$ -SUV com os valores do TLG nos pacientes submetidos a QRN.

Neste momento foi analisado o limite de captação habitualmente determinado (*threshold*) obtido durante a avaliação do PET/CT realizado pré-QRN e o PET/CT pós-QRN. Encontrou-se uma correlação positiva, não obstante ocorrer alguma dispersão dos dados sob a curva. Apesar de existir uma correlação significativa entre os valores do  $\Delta$ -SUV e os valores de MTV e TLG a dispersão mostra que existe variabilidade dos dados mensurados.

**Figura 18** - A: Correlação entre o  $\Delta$ -SUV com os valores do MTV após a realização da QRN ( $r=0,480$ ,  $p= 0,003$ ). B: Correlação entre o  $\Delta$ -SUV e os valores do TLG após a QRN ( $r=0,520$ ,  $p= 0,001$ ). R = Coeficiente de Spearman. P = valor de p

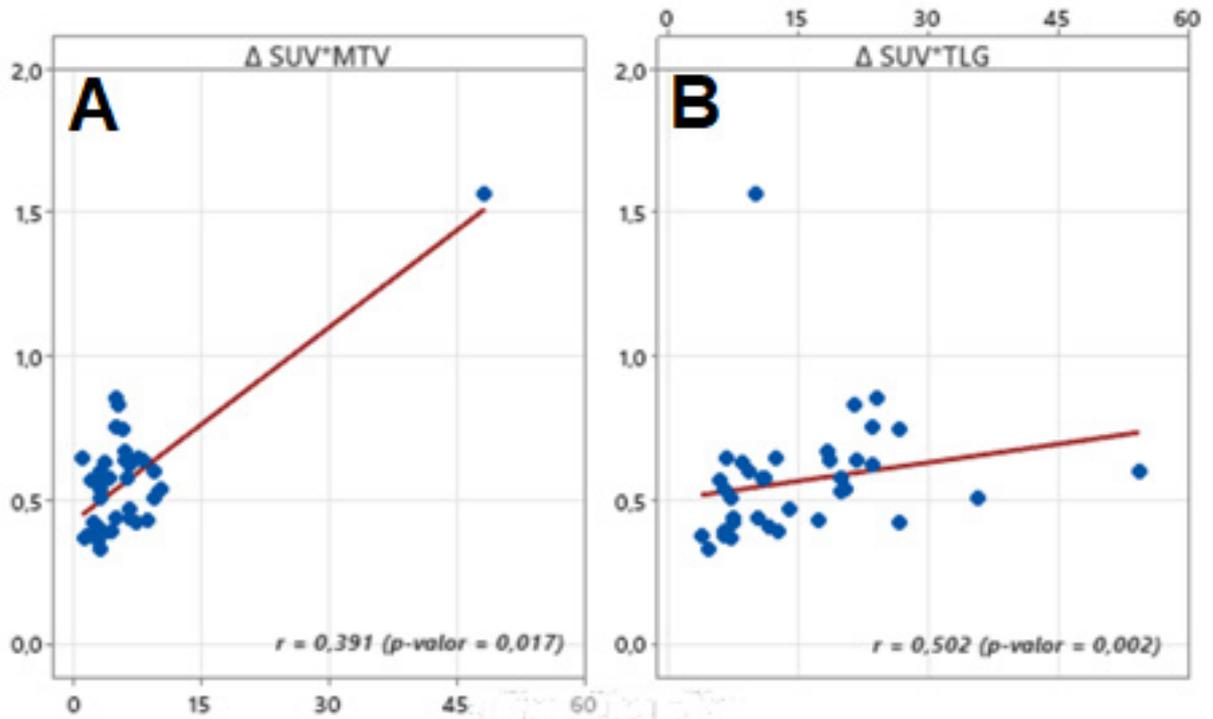


Na Figura 19A observa-se a correlação entre os valores do  $\Delta$ -SUV com os valores mensurados do MTV-bvf e na Figura 19B a correlação entre os valores do  $\Delta$ -SUV com o TLG-bvf, nos doentes submetidos a QRN.

Todavia, para essa análise realizou-se a otimização do ROI determinando o bvf para o MTV e TLG. A análise do MTV-bvf e do TLG-bvf teve como objetivo delimitar, com maior precisão, a área tumoral a ser avaliada, excluindo-se áreas de fibrose e delimitando locais com o mínimo de captação identificada.

Encontrou-se correlação positiva e significativa entre os valores do  $\Delta$ -SUV e MTV-bvf e TLG-bvf. Verifica-se que houve pouca dispersão dos valores encontrados sob a curva, o que demonstra a existência de forte associação entre as variáveis analisadas.

**Figura 19** - A: Correlação entre o  $\Delta$ -SUV com os valores do MTV-bvf após a realização da QRN ( $r=0,391$ ,  $p= 0,017$ ). B: Correlação entre o  $\Delta$ -SUV e os valores do TLG-bvf após a QRN ( $r=0,502$ ,  $p= 0,002$ ). R = Coeficiente de Spearman. P = valor de p



## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 A evolução do tratamento do câncer do reto

A melhor estratégia para o tratamento do CR sofreu importantes mudanças ao longo dos últimos dois séculos (159). A primeira remoção bem-sucedida para o tratamento CR foi atribuída ao cirurgião francês Jacques Lisfranc, em 1826 (160). Todavia, segundo artigo publicado em 1833, nessa operação, o cirurgião francês removeu apenas alguns centímetros do reto distal de um paciente com CR (161).

A primeira ressecção completa do reto realizada por via abdominal, é atribuída a Carl Gussenbauer e realizada em 1879 (171). Entretanto, a estratégia cirúrgica utilizada pelo autor não foi amplamente difundida na literatura. Pouco depois, Henri Albert Hartmann publicou a técnica que utilizava para o tratamento do CR localizado acima da reflexão peritoneal e que ainda hoje é uma das operações mais utilizadas (162,171).

Com o progredir dos anos, o tratamento cirúrgico do CR apresentou avanços e inovações significativas, evoluindo de operações simples a procedimentos cirúrgicos mais complexos (171). Na segunda metade do século 19, a maioria dos CR eram ressecados pelo períneo (abordagem perineal) apesar dos altos índices de recidiva da doença (171). Nesta estratégia cirúrgica, realizava-se, inicialmente uma sigmoidostomia em alça que era confeccionada num primeiro tempo cirúrgico. Duas semanas após a porção eferente da colostomia era irrigada e o reto extirpado, através do períneo, com a ajuda da ressecção das últimas vértebras sacrais e incisão lateral na implantação dos músculos elevadores do ânus. Todavia, revisão de mais de 1.500 ressecções retais realizadas antes de 1900 com essa técnica, mostrou que o procedimento cursava com índice de mortalidade de 21% e recidiva em mais de 80% dos doentes (165). Esses resultados já sugeriam que a recidiva do CR era o maior desafio a ser vencido. Com essa técnica, 95% dos doentes operados apresentavam, num período de seis a 36 meses, recorrência da doença, morrendo em consequência da progressão do câncer. Ainda assim, a maioria dos cirurgiões europeus continuou realizando a ressecção do reto por via perineal em dois estágios até a década de 1930 (166).

A partir do século 19, novas opções cirúrgicas para o tratamento do CR, com intuito reduzir os proibitivos índices de recidiva da doença foram propostas. A partir de 1889, o cirurgião inglês Ernest Miles começou a desenvolver modificações na técnica de excisão do reto por via perineal. Com a técnica originalmente proposta

Miles identificou a presença de doença neoplásica residual no peritônio pélvico, mesocólon e linfonodos pélvicos na maioria dos doentes, o que tornava a ressecção curativa improvável. Concluiu que essa intervenção cirúrgica, realizada apenas através da excisão perineal do reto, era perda de tempo, pois acreditava que com o emprego dessa técnica a recorrência da doença era inevitável!

Assim, com o objetivo de diminuir os índices de recidiva Miles idealizou a primeira operação de ressecção do reto realizada por via abdominoperineal (167-169). Os primeiros resultados com 12 pacientes operados foram publicados em 1908, quando usou o termo *excisão abdominoperineal*, pela primeira vez, para descrever o procedimento proposto. Nessa técnica Miles realizava a ressecção em bloco do CR em conjunto com os linfonodos das três principais áreas de drenagem linfática (cranial, lateral e, principalmente, caudal), por meio de uma abordagem cirúrgica combinada. Considerava que a operação proposta deveria ser preferencialmente indicada para tratar todos os tumores do reto, independentemente da localização e distribuição local. Todavia, a operação apresentava altos índices de mortalidade pós-operatória por hemorragia ou infecção sendo violentamente combatida pelos cirurgiões europeus habituados com a excisão exclusiva por via perineal. Cabe lembrar que Miles realizou esses procedimentos antes do conhecimento dos antibióticos, uso de luvas cirúrgicas e da hemotransfusão (171).

No princípio da década de 1930, os resultados do histopatológico dos espécimes de CR extirpados realizados por Cuthbert Dukes, renomado patologista do Hospital São Marcos de Londres, contradiziam a teoria proposta por Miles de que a disseminação linfática dos tumores do reto ocorria em três direções diferentes. O patologista mostrou que a disseminação descendente e lateral dos tumores do reto tinha sido superestimada por Miles. Os estudos de Dukes demonstraram que a disseminação linfática ocorria, principalmente, em direção cefálica, geralmente cranial em relação ao tumor (170). Esses achados sugeriam que não sempre era necessário realizar a ressecção completa do reto, sendo possível, com segurança, preservar um segmento distal de reto que possibilitasse a reconstrução do trânsito intestinal, evitando os percalços da vida com um estoma definitivo.

Diante dessas evidências, em 1948, Claude Dixon, renomado e experiente cirurgião americano, publicou os resultados da ressecção anterior do reto (retossigmoidectomia anterior) para doentes com tumores localizados no reto superior e no cólon sigmoide distal (171). Na operação, após a remoção do reto Dixon

realizava-se a derivação intestinal temporária por meio de uma colostomia em alça confeccionada proximal a anastomose. A colostomia era fechada em um ou dois meses (172). Com essa técnica operou mais de 500 doentes a partir de 1930. Mostrou que de 272 doentes operados com a técnica 67,7% deles permaneciam vivos após cinco anos da operação e 49,8% após dez anos (172). Constatou que os índices de sobrevida em cinco anos para os pacientes com lesões localizadas de 0 a 4 cm, era de 40,7%; para lesões de 5 a 9 cm de 43,6%, e para os doentes com tumores situados entre 10 e 14 cm da linha pectínea a sobrevida em cinco anos era de 57,9%.

Esses resultados além de confirmarem os achados de Dukes mostravam ainda, que era possível preservar o reto evitando a confecção de um estoma definitivo. O cirurgião americano demonstrou, também, que os resultados funcionais e a qualidade de vida dos doentes melhoraram, pois, nenhum doente operado apresentou alteração no controle esfinteriano após a cirurgia. Todavia, os elevados índices de recidiva da doença ainda eram preocupantes. Dixon constatou que nos doentes com comprometimento linfonodal nos espécimes cirúrgicos removidos a sobrevida em cinco anos era de apenas 28,8%, valor significativamente menor quando comparado aos doentes onde não havia comprometimento linfonodal (54,2%) (172).

Com o objetivo de reduzir os altos índices de recidiva locorregional com o emprego de ambas as técnicas (amputação abdominoperineal do reto e retossigmoidectomia anterior), em 1982, Heald e Ryall propuseram e divulgaram a padronização da técnica de excisão total do mesorreto (ETM). Nessa técnica a dissecação do reto extraperitoneal deveria ser feita de forma muito cuidadosa removendo junto do reto toda a gordura mesorretal que o circundava (173). Heald preconizava que a ETM deveria ser realizada de forma que a fásia mesorretal não fosse violada (174). Assim, o espécime do reto era removido mantendo-se toda a fásia mesorretal intacta. O reto extraperitoneal, deveria ser meticulosamente dissecado no plano embriológico situado entre fásia mesorretal e a fásia endopélvica (*plano sagrado*). Essa sistematização reduziu, de forma significativa, os alarmantes índices de recidiva pélvica nos doentes submetidos a ressecção do reto (163,175). Com o emprego da ETM, os índices de sobrevida em cinco anos aumentaram de 45% para 75%, as taxas de recidiva reduziram de 30% para menos de 4% (174).

A ETM aumentou a possibilidade de preservação dos esfínteres em pelo menos 20% para portadores de CR médio e inferior. Os desfechos funcionais desfavoráveis como disfunção erétil e urinária e incontinência fecal diminuíram de

50%-85% para 15% ou menos (176). Pacientes com CR passaram a ter não só melhores desfechos oncológicos, mas, também, imagem corporal intacta e melhor qualidade de vida. E o que é mais importante: a vida sem estoma.

Todos esses predicados tornaram a ETM a técnica considerada padrão ouro para o tratamento cirúrgico do CR extraperitoneal, sendo considerada a cirurgia padrão até os dias de hoje, independente da via de acesso a ser utilizada seja laparotomia, laparoscopia ou robótica. Com emprego das vias de acesso minimamente invasiva, que proporcionaram melhor visibilidade do reto extraperitoneal a dissecação obedecendo o plano “sagrado” de Heald passou a ser realizada com maior precisão.

Concomitante aos avanços cirúrgicos e com o foco de reduzir, ainda mais, as temidas recidivas locorregionais e à distância, a partir da década de 1980, outras estratégias complementares foram acrescentadas ao tratamento cirúrgico padrão. Uma dessas estratégias foi a adoção da radioterapia (RT) realizada pré ou pós-operatória nos doentes com tumores extraperitoneais localmente avançados (164).

Com o objetivo de avaliar se o emprego da RT e quimioterapia (QT) após a cirurgia era uma estratégia capaz de reduzir a recorrência da doença e melhorar a SG dos portadores de CRLA, estudo multicêntrico avaliou 202 doentes. Os enfermos foram divididos, de forma aleatória, para uma de quatro estratégias de tratamento. No primeiro grupo, foram submetidos apenas ao procedimento cirúrgico; no segundo receberam RT pós-operatória isolada; no terceiro, foi utilizada QT pós-operatória isolada e, no último grupo, os doentes receberam uma combinação de RT e QT. Os resultados, após acompanhamento mediano de 80 meses, mostraram que os índices de recidiva foram maiores nos pacientes submetidos apenas ao tratamento cirúrgico (55%) e menores naqueles que receberam a combinação de RT e QT adjuvantes (33%). O tempo até a recidiva do tumor diferiu significativamente entre os quatro grupos sendo maior no grupo que recebeu a combinação de RT e QT quando comparado àqueles submetidos a cirurgia isolada. Não houve diferença na SG entre as diferentes estratégias utilizadas. Os resultados ainda mostraram que existia um melhor controle das recidivas locorregionais e a distância nos doentes que receberam RT e QT. Os resultados desse estudo forneceram evidências suficientes para apoiar o uso de RT em conjunto com QT nos doentes submetidos a ressecção curativa do CRLA. Posteriormente, começou a acrescentar-se a QRN com diferentes propósitos oncológicos e cirúrgicos (16).

Com o objetivo de avaliar a eficácia do emprego da QRT após a cirurgia, o Grupo Alemão para o Estudo do Câncer do Reto realizou estudo randomizado comparando os dois regimes de tratamento (17). Os autores distribuíram, aleatoriamente, portadores de CRLA (T3 ou T4 ou com doença linfonodal positiva) para receber QRT antes ou após a cirurgia. O desfecho primário considerado foi a SG. Os índices SG em cinco anos foram de 76% e 74%, respectivamente, não existindo diferenças estatisticamente significantes. Entretanto, a incidência cumulativa de recidiva local, em cinco anos, foi de 6% para os doentes submetidos a QRT pré-operatória e 13% no grupo que recebeu QRT pós-operatória. Esses valores eram estatisticamente significantes. Os resultados desse estudo confirmaram que o protocolo que oferece QRT pré-operatória, em comparação com aquele que fornece QRT pós-operatória, melhorou o controle local da doença e mostrou-se associado à redução da toxicidade. Todavia, o uso de QRN antes da cirurgia não melhorou a SG (34).

Corroborando com esses achados, nessa mesma época, um importante estudo realizado no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* por Minsky e colaboradores encontrou um desfecho extremamente relevante com o acréscimo da QRN no tratamento do CRLA. Os autores verificaram que em cerca de 20% dos espécimes extirpados não mais havia evidência de tumor (177). Possivelmente, a QRN utilizada tinha ocasionado uma pCR e o cirurgião tinha removido um tumor que já não mais se fazia presente. E o que era pior: muitos doentes tinham sido submetidos a amputação abdominoperineal do reto ou evoluíam com complicações graves como as fístulas ou estenoses das anastomoses. Nos doentes submetidos a ressecção anterior do reto que evoluíam com essas complicações em muitas oportunidades não tinham mais seu trânsito intestinal restabelecido, sendo condenados a viver com um estoma temporário, definitivamente. Cerca de 50% dos doentes submetidos a ressecções do reto com anastomoses baixas apresentavam má qualidade de vida, pois desenvolviam a síndrome de ressecção anterior do reto.

Com o passar dos anos, novos protocolos de QRN surgiram reduzindo significativamente os índices de recidiva e aumentando o número de doentes que alcançavam cCR ou pCR (177). Resultados de estudos multicêntricos e controlados, a estratégia passou a ser aceita em todo o mundo, sendo atualmente adotada por diferentes serviços. Demonstrou-se que 41% e 53% dos doentes submetidos ao TNT de indução ou consolidação, respectivamente não necessitaram realizar TME sendo mantidos em MNO (177).

Devido às altas taxas de construção de estomas temporário ou definitivo com a técnica cirúrgica e a ETM, além das altas taxas de morbidade e mortalidade, se fez necessário, naqueles pacientes selecionados, a avaliação da possibilidade do MNO. Os mais indicados à essa estratégia são àqueles portadores de CRLA que apresentam cCR após QRN.

Todavia, infelizmente, até os nossos dias, a confirmação da inexistência de neoplasia residual no reto só é possível após o estudo microscópico do espécime cirúrgico extirpado. E esse, até hoje, é o aspecto mais controvertido e estudado no MNO dos doentes com CR.

Nenhum exame disponível é capaz de assegurar a inexistência de células neoplásicas no reto irradiado. Por outro lado, quando não é possível detectar a presença do tumor nos exames de reestadiamento após a realização da QRN cabe um questionamento. Seria adequado submeter os doentes a uma intervenção cirúrgica, por vezes mutilante, sem a confirmação da presença do tumor? Os cirurgiões sentem uma profunda frustração quando removem um reto onde não se consegue indentificar no estudo histopatológico uma única célula cancerígena. Em outras palavras removeu-se um reto cuja doença não estava mais presente.

Assim, a busca por ferramentas que permitam identificar, com a maior precisão possível, os pacientes que apresentaram cCR após a QRN, vem sendo o principal desafio para o MNO. A possibilidade de se determinar a cCR por exames clínicos, endoscópicos, avaliação por exames de imagem e estudos genéticos dos doentes que atingem uma cCR vem sendo obstinadamente estudada com o objetivo responder esse questionamento. Com a correta identificação dos doentes que apresentam uma cCR seria possível proporcionar uma mudança radical no manejo do CR. Com isso, pacientes em que não seja possível identificar se há tumor residual, após a realização dos protocolos de QRN, poderiam ter a chance de serem poupados de uma procedimento cirúrgico de grande porte, com altas taxas de morbimortalidade e desfechos funcionais que comprometem, significativamente, a qualidade de vida.

A RNM, até o momento vem sendo considerada a principal ferramenta para a identificação desses doentes. Contudo, o PET/CT vem ganhando cada vez mais interesse pelo fato de fornecer informações relacionadas às características, funcionais do tumor, ajudando na melhor diferenciação entre áreas cicatriciais e áreas onde ainda existe a presença de tumor residual (106-118).

O PET/CT é um exame que permite a avaliação do tumor com base na sua atividade metabólica e, é aceito com um método importante na identificação e estadiamento de vários tumores malignos (43). O uso do exame para a avaliação de diversos tumores é uma realidade e, sabe-se que após a realização de quimioterapia ou radioterapia há uma resposta inflamatória local, podendo causar uma interferência na interpretação do exame. Tal fato, demonstra que, por vezes, para melhor avaliação do resultado do exame, se faz necessário a espera de um maior intervalo tempo (43) (44).

Não há consenso no tempo em que se deve ser solicitado o PET/CT na avaliação dos pacientes com CR, porém alguns relatos sugerem que a utilização de precoce deste recurso pode mudar a estratégia de tratamento e fornecer dados relevantes na avaliação global do paciente (57,64).

No que tange ao CR, o PET/CT possui validação clara na avaliação destes pacientes, com indicações determinadas e de forma bem estabelecida. Segundo a NCCN as indicações do uso do PET/CT são: estadiamento de doentes com metástases e candidatos à ressecção cirúrgica, reestadiamento de pacientes com suspeita de recorrência com base no aumento dos valores séricos do CEA, suspeita radiológica ou sintomas clínicos, recorrência em pacientes com metástases potencialmente ressecáveis cirurgicamente e avaliação da resposta ao tratamento de metástases hepáticas após radioablação ou radioembolização.

Evidências disponíveis a partir de metanálises sugerem que o emprego do PET/CT em conjunto com os atuais métodos de imagem pode ser útil na avaliação da resposta ao tratamento QRN (115) em portadores de CRLA. Estudos recentes sugerem que a pesquisa pelo PET/CT do SUVmax e SUVmean, o MTV, e TLG podem ser variáveis relacionadas ao prognóstico da doença quando se considera a SG ou sobrevida livre de progressão (178,179). Esses parâmetros podem predizer a recorrência local. Tais achados sugerem que o exame possa ter valor prognóstico superior em relação aos outros métodos de análise (178,179).

As variáveis estudadas pelo PET/CT podem fornecer avaliações qualitativas, quando observamos a avaliação de resposta visual e análises semiquantitativas, quando observamos o SUV e análises quantitativas, ao determinamos as variáveis radiômicas, como MTV e TLG.

Ao observamos o parâmetro qualitativo da análise do PET/CT, verificamos que existem poucos trabalhos na literatura. Um dos mais relevantes neste contexto foi publicado por Larson et al. (158), onde os autores definiram um sistema de avaliação

visual contemplando uma classificação baseada em percentual de regressão de massa tumoral e absorção de fármacos (Quadro 2).

Ziai et al. (172), em 2016 também demonstraram a relevância da avaliação visual para determinação do PET/CT, quando os pacientes com tumores sólidos, são submetidos a terapia neoadjuvante. Nesse estudo os autores também determinam que a análise da resposta visual é importante, mas reitera que a precisão da avaliação do exame vai depender de um avaliador treinado e experiente (172). Entretanto, uma crítica a esse trabalho, é que os autores avaliam tumores sólidos de uma forma geral e não específica para às lesões específicas do reto.

No presente estudo, optamos pela realização de avaliação do parâmetro visual, levando em consideração, principalmente, o estudo proposto por Larson et al. (158). Os autores que havia uma resposta positiva na avaliação visual dos tumores, principalmente naqueles a partir do grau 3, que determina um valor de fibrose maior que 66% da imagem analisada. Da mesma forma, observamos que houve uma significância importante na avaliação desse critério, e principalmente, quando analisamos os valores dos graus 3 e 4. Vale ressaltar que assim como Ziai et al. (172), também concluímos durante as análises dos exames, que para tal feito há necessidade de um examinador treinado e criterioso que perceba as nuances do exame, principalmente na discriminação de tecido com captação fisiológica daqueles com fibrose.

No que diz respeito a avaliação semiquantitativa, ou seja, avaliação dos valores do SUV, percebe-se que a maioria dos estudos apenas contemplam essa variável de investigação do PET/CT (37,45,65,93,109). O SUV é um parâmetro que descreve o nível de atividade metabólica específica podendo ser comparado a atividade de qualquer outra parte do corpo (37). O SUV apresenta limitações, pois leva apenas em consideração, a absorção do marcador radioativo que pode ser influenciado por diferentes fatores, como no caso de processos infecciosos e inflamatórios (174).

Fagundes et al. (176), em 2018, elaboraram um estudo com o objetivo de avaliar um método não invasivo para segmentação tumoral utilizando a imagem PET/CT, na capacidade de prever a resposta à QRN em pacientes com CR. No estudo, apenas a avaliação exclusiva do SUV foi realizada, sem qualquer comparação com outras variáveis metabólicas. Os autores avaliaram pacientes com CR em estágio II e III submetidos ao exame PET/CT antes e oito semanas após o emprego da QRN.

Uma metodologia individualizada de segmentação tumoral foi aplicada para gerar volumes tumorais e comparar com SUVmax padrão com limiar fixo (SUV40%, SUV50% e SUV60%) antes e após a QRN. A resposta terapêutica dos doentes foi avaliada nos espécimes ressecados avaliando o TRG segundo a classificação proposta por Dworak. As variáveis foram geradas e comparadas com os resultados histopatológicos. Os resultados confirmaram o valor preditivo das variáveis utilizando uma metodologia individualizada não invasiva para segmentação tumoral baseada em imagens PET/CT com FDG-<sup>18</sup>F para avaliação do TRG em doentes com CR submetidos a QRN.

Guerra et al. (154), em 2009, realizaram um estudo para avaliação da alteração do metabolismo do FDG-<sup>18</sup>F em pacientes submetidos à QRN somente avaliando o SUVmax. Neste estudo foram observados PET/CT em momentos específicos do tratamento dos pacientes, sendo um exame realizado antes da QRN, um segundo PET/CT durante a vigência do tratamento do paciente e o último exame após o término da QRN e comparados com resultados da RNM da pelve em relação ao TRG. Foram selecionados 31 pacientes e foi levado em consideração o estadiamento do paciente, sendo àqueles com metástase e dois tumores primários excluídos do trabalho. O estudo observou que somente a análise do exame após o término da QRN foi estatisticamente significativa para predição de pCR, podendo levar à modificação da conduta terapêutica no que tange a realização de cirurgias mais conservadoras.

Outro estudo realizado avaliou apenas o comportamento do SUV foi em casos de CRLA recorrente após realização de QRN e evidenciou que os valores do SUV, tantos nos exames pré-QRN e pós-QRN tiveram boa resposta na predição de pCR (57). Quando comparado com os achados do TRG obtidos com a RNM de pelve verificaram que havia boa correlação para os doentes classificados com TRG-1 e TRG-2. Os autores sugerem a possibilidade do uso de PET/CT para predição de pCR ou cCR. Cabe destacar que esse estudo incluiu um número maior de participantes e avaliou o comportamento do SUV em relação a RNM o que reforça a importância do PET/CT na avaliação da resposta do tumor a QRN.

O presente estudo avaliou os valores de SUVmax e o SUVmean nos exames realizados antes e após o emprego da QRN, tendo como principal foco analisar a correlação com as demais variáveis quantitativas. Na literatura percebemos maior número de estudos que avaliam somente os valores do SUV, em detrimento da

análise das variáveis quantitativas e, poucos correlacionaram os resultados encontrados com demais variáveis radiômicas (45,109,176). Tendo em vista que o comportamento SUV pode variar com alguns fatores e, que encontra-se bem determinada, sua relevância e aplicabilidade na prática médica e na avaliação dos exames de PET/CT, optamos por mantermos a análise dessa variável como recurso para comparação e correlação das variáveis quantitativas em detrimento de sua análise exclusiva.

Existe um pequeno número de estudos que analisaram o comportamento do MTV e do TLG em portadores de CR submetidos a QRN. Nenhum estudo, do melhor do nosso conhecimento avaliou essas variáveis exclusivamente em doentes com cCR ou pCR, o que torna o presente estudo inédito. Encontramos apenas, dois artigos onde os autores analisaram com maior detalhe as demais variáveis radiômicas quantitativas (37,90).

Dos Anjos et al. (37), em 2016 propuseram a realização de um estudo que avaliasse as variáveis quantitativas, MTV e TLG, obtidas pelo PET/CT em portadores de CR que foram submetidos QRN. Analisaram os exames pré-QRN e pós-QRN de 90 pacientes, todos pertenciam ao mesmo centro de estudo e foram avaliados pelo mesmo profissional. O intervalo para a realização dos exames foi, em média, de 12 semanas após a QRN. Os autores optaram por não se ater a um limite de corte previamente determinado. Eles individualizaram as avaliações mantendo os valores limites (*threshold*) em 20%, 30%, 40% e 50% quando analisaram os valores do SUV antes e após a QRN. Também realizaram a modificação do ROI para melhor adequação da imagem avaliada. Concluíram que das medidas radiômicas avaliadas o TLG apresentava uma melhor área sob a curva (intervalo de confiança de 95%) quando comparada ao MTV para identificação de uma cCR. Esse estudo mostrou que havia a necessidade de avaliações quantitativas do MTV e TLG, pois elas apresentam um relevante impacto na predição dos doentes que evoluem com cCR, ajudando na seleção dos enfermos que podem ser elegíveis para o MNO. Contudo, uma limitação desse estudo e que deve ser considerada é que se trata de uma análise unicêntrica e realizada por um único observador.

Pyo et al. (90), em 2021, idealizaram um estudo com intuito de avaliar a capacidade de predição de pCR avaliando as variáveis quantitativas (MTV e TLG), bem como as semiquantitativas representadas pelos valores do SUV. O estudo incluiu 137 pacientes sendo que, 12,4% dos pacientes apresentavam pCR. Para análise, os doentes

foram divididos em dois grupos e randomizados, de forma aleatória. No primeiro grupo, denominado grupo de treinamento foram incluídos 91 pacientes, enquanto no segundo, denominado grupo de validação foram incluídos 46 pacientes. Em ambos os grupos, vários parâmetros radiômicos foram avaliados. Verificaram que todos os parâmetros analisados no PET/CT pós-QRN apresentavam diferença significativa na identificação dos doentes que evoluíram com pCR quando comparado àqueles que apresentavam resposta incompleta. Os achados confirmaram a validade do uso de PET/CT em dois momentos para a avaliação da resposta a QRN. Porém, existem algumas limitações nesse estudo. Os doentes não foram incluídos sequencialmente o que pode causar um viés de seleção. Outra crítica é que em alguns casos, embora a RNM da pelve tenha mostrado que alguns pacientes apresentassem profundidade de invasão maior que T2, cursavam com captação ínfima ou indetectável de MTV pelo PET/CT ocasionando dificuldades na interpretação dos dados obtidos (90).

Sun, et al. (109), em 2013, realizaram um estudo cujo objetivo era observar o potencial do PET/CT na avaliação de resposta patológica após a QRN com avaliação das variáveis quantitativas e semi-quantitativas. Nesse estudo foram analisados pacientes pertencentes aos estádios III e os exames de PET/CT foram obtidos antes da QRN e, apenas, uma semana após o término da QRN. Como resultados encontraram uma redução significativa no valor do SUV na comparação dos exames realizados antes da QRN. Contudo, vale ressaltar, que como novidades, os autores determinaram que havia relevância estatística na medida do MTV e do TLG naqueles pacientes que não haviam apresentado pCR, sendo que o TLG foi o discriminador mais forte nas análises. Vale ressaltar que esse estudo apresenta um fator limitante, quando se considera que a realização do exame de PET/CT após a QRN foi realizada apenas uma semana após o término da QRN, o que poderia proporcionar uma avaliação equivocada em virtude do ainda exuberante processo inflamatório local. Além disso, a análise das variáveis era de forma exclusiva e os autores não realizaram a correlação entre os valores do MTV e TLG com a variável semi-quantitativa SUV.

No presente estudo, optou-se por delinear-lo de forma distinta dos autores que também avaliaram as variáveis MTV e TLG anteriormente publicados. Todavia, a metodologia empregada assemelhava-se à técnica utilizada por Dos Anjos et al. (37). Ao selecionar-se os doentes para avaliação dos resultados do PET/CT, não levamos em consideração o tipo de protocolo de QRN que o doente tinha realizado. Levou-se

em consideração apenas o fato do doente ter sido submetido à QRN. Essa falta de seleção possibilita a avaliação do comportamento das variáveis nos doentes que alcançaram a cCR ou pCR independente do esquema utilizado. No que tange a avaliação dos exames, existem alguns estudos, inclusive a Comunidade Europeia de Medicina Nuclear, que orientam a realização dos exames de PET/CT com um valor limite para análise da imagem, sendo este determinado em 41%. Porém, neste estudo, optamos por realizar as análises com limites individualizados, uma vez que observamos que a contemplação do tumor com valores individualizados era mais bem definida.

Utilizou-se nos exames de PET/CT pré-QRN uma faixa de valor com limite (*threshold*) entre 10 e 30% do SUV. Tal variação contemplava melhor a área tumoral inicial, uma vez que muitas das vezes eram tumores de volumes significativos e esse limite de valores menores gerava uma maior área de abrangência. As análises dos exames realizados após a QRN, também foram realizadas, inicialmente, no mesmo intervalo de 10 a 30%. Terminada essa leitura os mesmos exames realizados após a QRN foram novamente analisados com o estabelecimento de um novo limite (*threshold*) padronizado entre 40% e 60% cujos valores representavam as melhores áreas de contemplação tumoral e conseqüentemente, melhor área avaliada. Esses novos valores representavam o PET/CT-pós-bvf.

A análise dos exames obedecendo essas padronizações, mostraram que os valores de PET/CT pré-QRN não apresentam relevância significativa quando avaliados de forma isolada para predizer os doentes que poderiam alcançar uma cCR. Esses mesmos achados foram encontrados em estudos anteriores (37,90).

Com relação à avaliação dos exames pós-QRN observou-se neste estudo que tanto no exame mantendo a faixa de *threshold* semelhante ao exame pré-QRN, quanto no exame pós-QRNbvf obtivemos valores com relevância significativa. Vale ressaltar que nos exames onde os limites (*threshold*) foram mantidos e adequando-se o ROI para contemplar melhor área a ser avaliada, obteve-se uma boa correlação entre os valores de MTV e TLG quando correlacionados ao  $\Delta$ SUV.

Embora o MTV tenha apresentado uma boa correlação com relação ao  $\Delta$ SUV no pós-QRN com *threshold* semelhante, percebe-se que sua avaliação não tem uma implicância estatística tão destacável, uma vez que há uma variabilidade e dispersão dos pacientes, além de pouca alteração quando comparamos os valores absolutos resultantes das análises. Estatisticamente, seu p-valor fica em 0,141 denotando uma pouca expressividade.

Fato diferente ocorreu com a medida do TLG que manteve uma curva positiva e linear com pequena dispersão dos dados que apresentavam significância estatística. Esses resultados sugerem que, embora a faixa de avaliação tenha sido a mesma, podendo provocar uma pequena alteração na avaliação da imagem, ainda assim as correlações foram significantes. Em outras palavras, à medida que aumenta a diferença entre os valores do SUVmax antes e após a QRN ( $\Delta$ -SUV) paralelamente aumentam os valores de MTV e, principalmente, do TLG.

Todavia, a comparação e a correlação entre o PET/CT-pré e o PET/CT-pós não foi feita utilizando apenas limites (*threshold*) semelhantes. Optou-se por avaliar se haveria uma possibilidade em se adequar e individualizar, ainda mais, a avaliação dos exames visando proporcionar dados mais fidedignos. Portanto, os exames de PET/CT pós-QRN foram avaliados com novo *threshold*, sendo os valores situados entre a faixa de 40% e 60% e mantendo uma adequação do ROI no momento da avaliação da imagem, neste momento denominamos essa avaliação como bvf. Assim, foram abrangidas as áreas que representavam o local com melhor captação do radiofármaco. Esses limites eram situados em um valor mais próximo do valor ótimo de captação e, portanto, muito mais representativo da atividade metabólica de um tumor residual. Ao realizar a correlação do  $\Delta$ SUV com MTV-bvf, percebeu-se uma curva francamente positiva e com menor variabilidade de dados, gerando uma correlação estatística fortemente relacionada. Da mesma forma, ao avaliar-se a correlação das diferenças entre os SUV pré-QRT e pós-QRN ( $\Delta$ -SUV) com os valores do TLG-bvf, também encontrou correlação positiva e significativa, com pouca variabilidade dos dados.

Portanto, com a metodologia usada no presente estudo foram encontradas correlações relevantes e significantes que reforçam a validade das variáveis MTV e TLG em prever a ocorrência de cCR e pCR. Quando observamos os valores de *threshold* semelhantes ao dos exames pré-QRN percebemos que há uma área de contemplação, em alguns momentos, compatíveis com fibrose ou áreas de captação fisiológica, porém ainda assim percebe-se que há alguma relevância estatística. Vale ressaltar que o *threshold* individualizado e a avaliação por médicos da equipe de Medicina Nuclear, que determinam o ROI e o melhor *threshold*, contemplam com melhor precisão uma área de possível captação do FDG-<sup>18</sup>F reduzindo a avaliação de tecidos fibróticos ou de tecidos de captação fisiológica. Sendo assim, os valores de MTV-bvf e TLG-bvf são determinados de forma mais fidedigna e demonstram excelente resultado estatístico.

## **5.2 Limitações do estudo**

Uma das principais limitações do presente estudo é que ele é unicêntrico. Dessa maneira, a inclusão de um número maior de doentes fica comprometida. No serviço público a avaliação dos exames realizados após a QRN depende de um agendamento muitas vezes moroso. Dessa forma, houve uma variação no intervalo de tempo entre os exames realizados antes e após a QRN. Quando se sabe que quanto maior o intervalo de tempo para reavaliar os doentes aumenta a chance de resposta clínica é possível que essa dificuldade possa ter influenciado nos resultados encontrados. Apesar dessas dificuldades nas análises das variáveis consideradas encontrou-se modificações significativas e semelhantes as descritas na literatura. As variáveis quantitativas MTV e TLG podem prever a possibilidade de cCR e pCR, devendo ser incluídas na avaliação dos exames de PET/CT.

## 6 CONCLUSÕES

- O presente estudo possibilitou com a metodologia utilizada, a análise das variáveis volumétricas e, semiquantitativas comparando o PET/CT realizado antes e após o emprego de QRN;
- Os valores das variáveis MTV e TLG foram sempre maiores nos exames realizado antes da QRN.
- Houve correlação positiva e significativa entre os valores de MTV e TLG em relação a diferença dos valores encontrados para o SUV antes e após a realização da QRN;
- Houve uma correlação significativa entre os valores da VRS nos pacientes submetidos à QRN.
- Houve redução significativa dos valores de SUV, TLG e MTV em comparação ao exame pré-QRN e pós-QRN
- O ROI e o *Threshold best fit value* parecem ser o melhor para delimitar o tumor no exame pós-QRN e para avaliação da resposta tumoral.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023. Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso: 20/04/2024.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021; 149 (4): 778-89. DOI 10.1002/ijc.33588.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-49. DOI 10.3322/caac.21660.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas on-line de mortalidade. [Rio de Janeiro: INCA, 2020a]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>. Acesso em: 23 abril de 2024.
5. Brown JJ, Asumeng CK, Greenwald D, Weissman M, Zauber A, Striplin J, Weng O, List JM, Farley SM, Winawer SJ. Decreased colorectal cancer incidence and mortality in a diverse urban population with increases colonoscopy screening. *BMC Public Health*. 2021; 21(1):1280. Doi: 10.1186/s-021-11330-6.
6. Gray JR. Early-onset colorectal cancer. *BC Med J*. 2023; 65(6):207-210. Doi: 10.1186/s-021-11330-6.
7. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Increasing disparities in age-related incidence of colon and rectal cancer in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150(1):17-22. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1756.
8. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019; 13(2): 109-31. doi: 10.1002/1878-0261.12417
9. Campos FGCM, Figueiredo MN, Monteiro M, Nahas SC. Incidence of colorectal cancer in young patients. *Rev Col Bras Cir*. 2017; 44(2): 208-15. Doi:10.1590/0100-69912017002004.
10. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, Kuipers EJ. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00432-7>.

11. Medici B, Riccò B, Caffari E, Zaniboni S, Salati M, Spallanzani A, Garajová I, Benatti S, Chiavelli C, Dominici M, Gelsomino F. Early onset metastatic colorectal cancer: *Cancers* 2023, 15, 3509. doi: 10.3390/cancers15133509.
12. Lui RN, Tsoi KKF, Ho JMW, Lo CM, Chan FCH, Kyaw MH, Sung JJY. Global increasing incidence of young-onset colorectal cancer across 5 continents: a joinpoint regression analysis of 1,922,167 cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Aug;28(8):1275-1282. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1111.
13. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri H, Silveiras JM, Greenamyre J, Guiffre S, Axilbund J, Spiegel A, You YN. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(2):216-24. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.006.
14. Srivastava V, Goswami AG, Basu S, Shukla VK. Locally Advanced rectal cancer: what we learned in the last two decades and the future perspectives. *J Gastrointest Cancer* 2023; 54(1): 188-203. doi: 10.1007/s12029-021-00794-9.
15. Heald RJ, Husband EN, Ryall RDH. The mesorectal in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982;69(10):613-8. doi: 10.1002/bjs.1800691019.
16. Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(14):980-7. doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
17. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694.
18. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-33. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.

19. Habr-Gama A, Souza PM, Ribeiro Jr U, Nadalin W, Gansl R, Sosa Jr, AH, Campos FG, Gama-Rodrigues J. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum*.1998; 41(9):1087-96. doi: 10.1007/BF02239429.
20. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr U, Sousa AHS, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7. doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.
21. Habr-Gama A, Perez RO, Lynn PB, Scanavini Neto A, Gama-Rodrigues J. Nonoperative management of distal rectal cancer after chemoradiation: experience with “watch & wait” protocol. In: Santoro GA, ed. *Rectal Cancer - A multidisciplinary approach to management* [Internet]. InTech; 2011. Access. 04/23/2024. ISBN: 978-953-307-758-1. Available from: doi: 10.5772/1293.
22. Cerdan-Santacruz C, Vailati BB, São Julião GP, Habr-Gama A, Perez RO. Watch and wait: Why, to whom and how. *Surg Oncol*. 2022; 43:101774. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101774.
23. Cerdan-Santacruz C, São Julião GP, Vailati BB, Corbi L, Habr-Gama A, Perez RO. Watch and Wait approach for rectal cancer. *J Clin Med*. 2023;12(8):2873. doi: 10.3390/jcm12082873.
24. Ortega C D, Perez R O. Role of magnetic resonance imaging in organ-preserving strategies for the management of patients with rectal cancer. *Insights Imaging*. 2019;10(1):59. doi: 10.1186/s13244-019-0742-6.
25. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology*. 2007; 243(1):132–139. doi: 10.1148/radiol.2431051825.
26. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ Moran B, Blomqvist L, Swift I, Sebag-Montefiore DJ, Tekkis P, Brown G. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage i, ii, and iii rectal cancer best managed by surgery alone. *Ann Surg*. 2011;253(4):711–719. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.

27. Habr-Gama A, Julião GS, Gama-Rodrigues J, Vailati B, Ortega C, Fernandez L, Araujo S, Perez R. Baseline T Classification predicts early tumor regrowth after nonoperative management in distal rectal cancer after extended neoadjuvant chemoradiation and initial complete clinical response. *Dis. Colon Rectum*. 2017; 60(6): 586-94. doi: 10.1097/DCR.0000000000000830.
28. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel, M, El Dika I, Segal N, Shcherba M, Sugarman R, et al. PD-1 Blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386(25): 2363-76. doi: 10.1056/NEJMoa2201445.
29. Brown G, Radcliffe A, Newcombe R, Dallimore N, Bourne M, Williams G. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg*. 2003; 90(3): 355-64. doi: 10.1002/bjs.4034.
30. Habr-Gama A, Perez R, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant, chemoradiation therapy for distal rectal cancer: Characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(12):1692-8. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181f42b89.
31. Patel U, Brown G, Rutten H, West N, Sebag-Montefiore D, Glynn-Jones R, Rullier E, Peeters M, Van Cutsem E, Ricci S, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9): 2842-52. doi: 10.1245/s10434-012-2309-3.
32. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3753-60. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
33. Chandramohan A, Siddiqi UM, Mittal R, Eapen A, Jesudason MR, Ram TS, Singh A, Masih D. Diffusion weighted imaging improves diagnostic ability of MRI for determining complete response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Eur J Radiol Open*. 2020; 7:100223. doi: 10.1016/j.ejro.2020.100223.

34. Lambregts DMJ, Rao SX, Sassem S, Martens MH, Heijnen LA, Buijsen J, Sosef M, Beets GL, Vliegen RA, Beets-Tan RGH. MRI and diffusion-weighted MRI volumetry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study. *Ann Surg*, 2015;262(6):1034-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000000909.
35. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Gama-Rodrigues J, Sousa AH Jr, Campos FG, Imperiale AR, Lynn PB, Proscurshim I, Nahas SC, Ono CR, Buchpiguel CA. Optimal timing for assessment of tumor response to neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer: do all patients benefit from waiting longer than 6 weeks? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1159-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.096.
36. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. 2011;254(1):97-102. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182196e1f.
37. Dos Anjos DA, Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Vailati BB, Fernandez LM, de Sousa JB, Buchpiguel CA. semiquantitative volumetry by sequential PET/CT may improve prediction of complete response to neoadjuvant chemoradiation in patients with distal rectal cancer.. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(9):805-12. doi: 10.1097/DCR.0000000000000655.
38. Van den Begin R, Kleijnen JP, Engels B, Philippens M, van Asselen B, Raaymakers B, Reerink O, De Ridder M, Intven M. Tumor volume regression during preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a prospective observational study with weekly MRI. *Acta Oncol*. 2018;57(6):723-727. doi: 10.1080/0284186X.2017.1400689.
39. Habr-Gama A, São Julião GP, Fernandez LM, Vailati BB, Andrade A, Araújo SEA, Gama-Rodrigues J, Perez RO. Achieving a complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation that does not require surgical resection: it may take longer than you think! *Dis Colon Rectum*. 2019;62(7):802-808. doi: 10.1097/DCR.0000000000001338.

40. Nguyen P, Wuthrick E, Chablani P, Robinson A, Simmons L, Wu C, et al. Does delaying surgical resection after neoadjuvant chemoradiation impact clinical outcomes in locally advanced rectal adenocarcinoma? a single-institution experience. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(2):140-146. doi: 10.1097/COC.000000000000248.
41. São Julião GP, Fernández LM, Vailati BB, Habr-Gama A, Azevedo JM, Santiago IA, Parés O, Parvaiz A, Vendrely V, Rullier A, Rullier E, Denost Q, Perez RO. Local regrowth and the risk of distant metastases among patients undergoing watch-and-wait for rectal cancer: what is the best control group? multicenter retrospective study. *Dis Colon Rectum.* 2024;67(1):73-81. doi: 10.1097/DCR.0000000000002930.
42. Tagliabue L. The emerging role of FDG PET/CT in rectal cancer management: is it time to use the technique for early prognostication? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):652-6. doi: 10.1007/s00259-013-2367-1.
43. Ozis SE, Soydal C, Akyol C, Can N, Kucuk ON, Yagci C, Erkek AB, Kuzu MA. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the primary staging of rectal cancer *World J Surg Oncol.* 2014;12:26. doi: 10.1186/1477-7819-12-26.
44. Niccoli-Asabella A, Altini C, De Luca R, Fanelli M, Rubini D, Caliandro C, Montemurro S, Rubini G. Prospective analysis of 18F-FDG PET/CT predictive value in patients with low rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative surgery. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:952843. doi: 10.1155/2014/952843.
45. Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, Colletti PM, Rubello D. Value of (18)F-FDG PET for predicting response to neoadjuvant therapy in rectal cancer: systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(6):1261-8. doi: 10.2214/AJR.14.13210.
46. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabau M, Figer A, Metser U. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology.* 2004;232(3):815-22. doi: 10.1148/radiol.2323031065.

47. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1627-34. doi: 10.1007/s00259-007-0455-9.
48. Eglinton T, Luck A, Bartholomeusz D, Varghese R, Lawrence M. Positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the initial staging of primary rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2010;12(7):667-73. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01873.x.
49. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Proscurshim I, Ono CR, Lynn P, Bailão Aguiar P, Nahas SC, Gama-Rodrigues J, Buchpiguel CA. Clinical relevance of positron emission tomography/computed tomography-positive inguinal nodes in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Colorectal Dis*. 2013;15(6):674-82. doi: 10.1111/codi.12159.
50. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, Morikawa T, Watanabe T. Diagnostic value of FDG-PET/CT for lateral pelvic lymph node metastasis in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Tech Coloproctol*. 2018;22(5):347-354. doi: 10.1007/s10151-018-1779-0.
51. Bae SU, Won KS, Song BI, Jeong WK, Baek SK, Kim HW. Accuracy of F-18 FDG PET/CT with optimal cut-offs of maximum standardized uptake value according to size for diagnosis of regional lymph node metastasis in patients with rectal cancer. *Cancer Imaging*. 2018;18(1):32. doi: 10.1186/s40644-018-0165-5.
52. Niccoli Asabella A, Simone M, Ballini A, Altini C, Ferrari C, Lavelli V, De Luca R, Inchingolo F, Rubini G. Predictive value of 18F-FDG PET/CT on survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(23):8227-8236. doi: 10.26355/eurrev\_201812\_16517.
53. Kong JC, Ryan J, Akhurst T, Ngan SY, Michael M, Tie J, Warriar SK, Heriot AG. The predictive value of PET/CT for distant recurrences in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2021;65(7):917-924. doi: 10.1111/1754-9485.13315.
54. Roef MJ, van den Berg K, Rutten HJT, Burger J, Nederend J. The additional role of F18-FDG PET/CT in characterizing mri-diagnosed tumor deposits in locally advanced rectal cancer. *Tomography*. 2024;10(4):632-642. doi: 10.3390/tomography10040048.

55. Krengli M, Cannillo B, Turri L, Bagnasacco P, Berretta L, Ferrara T, Galliano M, Gribaudo S, Melano A, Munoz F, Sciacero P, Tseroni V, Bassi MC, Brambilla M, Inglese E. Target volume delineation for preoperative radiotherapy of rectal cancer: inter-observer variability and potential impact of FDG-PET/CT imaging. *Technol Cancer Res Treat.* 2010;9(4):393-8. doi: 10.1177/153303461000900408.
56. Gunduz S, Coskun HS, Arslan D, Goksu SS, Tatli AM, Uysal M, Ozdogan M, Savas B. Can positron emission tomography-computed tomography predict response in locally advanced rectal cancer patients treated with induction folinic acid and 5-fluorouracil? *Indian J Cancer.* 2014;51(2):138-41. doi: 10.4103/0019-509X.138234.
57. Uemura M, Ikeda M, Handa R, Danno K, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Mizushima T, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Eguchi H. The efficiency of 18F-FDG-PET/CT in the assessment of tumor response to preoperative chemoradiation therapy for locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1132. doi: 10.1186/s12885-021-08873-7.
58. Agrawal A, Kazi M, Gori J, Dev I, Rangarajan V, Veer A, Patil P, Engineer R, Desouza A, Saklani A. Prospective study to assess the role of FDG PET/CT in detecting systemic metastatic spread in rectal cancers with lateral pelvic lymph nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2022;48(5):1093-9. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.019.
59. Ciernik IF, Huser M, Burger C, Davis JB, Szekely G. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):893-900. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.089.
60. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, Loi G, Cannillo B, La Mattina P, Brambilla M, Inglese E, Krengli M. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1423-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.08.043.
61. Brændengen M, Hansson K, Radu C, Siegbahn A, Jacobsson H, Glimelius B. Delineation of gross tumor volume (GTV) for radiation treatment planning of locally advanced rectal cancer using information from MRI or FDG-PET/CT: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e439-45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.031.

62. Kiliç D, Çatli S, Ülger Ş, Kapucu LÖ. Is there any impact of PET/CT on radiotherapy planning in rectal cancer patients undergoing preoperative IMRT? *Turk J Med Sci.* 2015;45(1):129-35. doi: 10.3906/sag-1312-149.
63. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimoto H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):16964-75. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16964.
64. Calvo FA, Sole CV, de la Mata D, Cabezón L, Gómez-Espí M, Alvarez E, Madariaga P, Carreras JL. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):657-67. doi: 10.1007/s00259-013-2341-y.
65. Krug B, Crott R, de Cannière L, D'Hondt L, Vander Borght T. A systematic review of the predictive value of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Colorectal Dis.* 2013;15(11):e627-33. doi: 10.1111/codi.12295.
66. De La Mata D, Espi MG, Carreras J, Alvarez E, Calvo F. Molecular imaging FDG-PET/CT response to neoadjuvant oxaliplatin and chemoradiation in rectal cancer as prognostic factor in surveillance. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3(2 Suppl 1):S12. doi: 10.1016/j.prro.2013.01.040.
67. Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;4(5):471-82.
68. Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, Gava M, Fanti S, Mariani G, Muzzio PC, Rubello D. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Oct;34(10):1583-93. doi: 10.1007/s00259-007-0426-1.
69. Cho YB, Chun HK, Kim MJ, Choi JY, Park CM, Kim BT, Lee SJ, Yun SH, Kim HC, Lee WY. Accuracy of MRI and 18F-FDG PET/CT for restaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *World J Surg.* 2009;33(12):2688-94. doi: 10.1007/s00268-009-0248-3.

70. López-López V, Abrisqueta Carrión J, Luján J, B Lynn P, Frutos L, Ono A, Ortiz E, López-Espín JJ, Gil J, Parrilla P. Assessing tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer with rectoscopy and 18F-FDG PET/CT: results from a prospective series. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(5):307-312. doi: 10.17235/reed.2020.6954/2020.
71. Caruso R, Vicente E, Quijano Y, Duran H, Fabra I, Diaz E, Malave L, Agresott R, Cañamaque LG, Ielpo B, Ferri V. Role of 18F-PET-CT to predict pathological response after neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Discov Oncol.* 2021 May 18;12(1):16. doi: 10.1007/s12672-021-00405-w.
72. Avallone A, Aloj L, Pecori B, Caracò C, De Stefano A, Tatangelo F, Silvestro L, Granata V, Bianco F, Romano C, Di Gennaro F, Budillon A, Petrillo A, Muto P, Botti G, Delrio P, Lastoria S. 18F-FDG PET/CT is an early predictor of pathologic tumor response and survival after preoperative radiochemotherapy with bevacizumab in high-risk locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med.* 2019 Nov;60(11):1560-1568. doi: 10.2967/jnumed.118.222604.
73. Maffione AM, Montesi G, Caroli P, Colletti PM, Rubello D, Matteucci F. Is It Time to Introduce PET/CT in Rectal Cancer Guidelines? *Clin Nucl Med.* 2020;45(8):611-617. doi: 10.1097/RLU.0000000000003132.
74. Shanmugan S, Arrangoiz R, Nitzkorski JR, Yu JQ, Li T, Cooper H, Konski A, Farma JM, Sigurdson ER. Predicting pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer using 18FDG-PET/CT. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2178-85. doi: 10.1245/s10434-012-2248-z.
75. Maffione AM, Chondrogiannis S, Capirci C, Galeotti F, Fornasiero A, Crepaldi G, Grassetto G, Rampin L, Marzola MC, Rubello D. Early prediction of response by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT during preoperative therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(10):1186-94. doi: 10.1016/j.ejso.2014.06.005.
76. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven WM, van der Graaf WT, Oyen WJ. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med.* 2009;50:43S–54S. doi: 10.2967/jnumed.108.057224.

77. Altini C, Niccoli Asabella A, De Luca R, Fanelli M, Caliandro C, Quartuccio N, Rubini D, Cistaro A, Montemurro S, Rubini G. Comparison of (18)F-FDG PET/CT methods of analysis for predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced low rectal cancer. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1190-202. doi: 10.1007/s00261-014-0277-8.
78. Chen SH, Miles K, Taylor SA, Ganeshan B, Rodriguez M, Fraioli F, et al. FDG-PET/CT in colorectal cancer: potential for vascular-metabolic imaging to provide markers of prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;49(1):371-384. doi: 10.1007/s00259-021-05318-y.
79. Hotta M, Minamimoto R, Gohda Y, Miwa K, Otani K, Kiyomatsu T, Yano H. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT with texture analysis in patients with rectal cancer treated by surgery. *Ann Nucl Med*. 2021;35(7):843-852. doi: 10.1007/s12149-021-01622-7.
80. Shen WC, Chen SW, Wu KC, Lee PY, Feng CL, Hsieh TC, Yen KY, Kao CH. Predicting pathological complete response in rectal cancer after chemoradiotherapy with a random forest using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography radiomics. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):207. doi: 10.21037/atm.2020.01.107.
81. Liu H, Li H, Habes M, Li Y, Boimel P, Janopaul-Naylor J, Xiao Y, Ben-Josef E, Fan Y. Robust collaborative clustering of subjects and radiomic features for cancer prognosis. *EEE Trans Biomed Eng*. 2020;67(10):2735-2744. doi: 10.1109/TBME.2020.2969839.
82. Liu H, Li H, Boimel P, Janopaul-Naylor J, Zhong H, Xiao Y, Ben-Josef E, Fan Y. Collaborative clustering of subjects and radiomic features for predicting clinical outcomes of rectal cancer patients. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*. 2019;2019:1303-1306. doi: 10.1109/ISBI.2019.8759512.
83. Karahan Şen NP, Aksu A, Kaya GÇ. Value of volumetric and textural analysis in predicting the treatment response in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Nucl Med*. 2020;34(12):960-967. doi: 10.1007/s12149-020-01527-x.
84. Wu KC, Chen SW, Hsieh TC, Yen KY, Law KM, Kuo YC, Chang RF, Kao CH. Prediction of neoadjuvant chemoradiotherapy response in rectal cancer with metric learning using pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6350. doi: 10.3390/cancers13246350.

85. Cuicchi D, Mottola M, Castellucci P, Bevilacqua A, Cattabriga A, Coccozza MA, Cardelli S, Dajti G, Mattoni S, Golfieri R, Fanti S, Cappelli A, Coppola F, Poggioli G. Radiomic features from post-operative 18F-FDG PET/CT and CT imaging associated with locally recurrent rectal cancer: preliminary findings. *J Clin Med*. 2023;12(5):2058. doi: 10.3390/jcm12052058.
86. Jiang H, Guo W, Yu Z, Lin X, Zhang M, Jiang H, Zhang H, Sun Z, Li J, Yu Y, Zhao S, Hu H. A comprehensive prediction model based on MRI radiomics and clinical factors to predict tumor response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *Acad Radiol*. 2023;30 Suppl 1:S185-S198. doi: 10.1016/j.acra.2023.04.032.
87. Ju HM, Yang J, Park JM, Choi JH, Song H, Kim BI, Shin US, Moon SM, Cho S, Woo SK. Prediction of neoadjuvant chemoradiotherapy response in rectal cancer patients using harmonized radiomics of multicenter 18F-FDG-PET image. *Cancers (Basel)*. 2023;15(23):5662. doi: 10.3390/cancers15235662.
88. Staal FCR, van der Reijd DJ, Taghavi M, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH, Maas M. Radiomics for the prediction of treatment outcome and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20(1):52-71. doi: 10.1016/j.clcc.2020.11.001.
89. Schurink NW, van Kranen SR, Berbee M, van Elmpst W, Bakers FCH, Roberti S, van Griethuysen JJM, Min LA, Lahaye MJ, Maas M, Beets GL, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ Studying local tumour heterogeneity on MRI and FDG-PET/CT to predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *Eur Radiol*. 2021 Sep;31(9):7031-7038. doi: 10.1007/s00330-021-07724-0.
90. Pyo DH, Choi JY, Lee WY, Yun SH, Kim HC, Huh JW, Park YA, Shin JK, Cho YB. A Nomogram for predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy using semiquantitative parameters derived from sequential pet/ct in locally advanced rectal cancer. *Front Oncol*. 2021;11:742728. doi: 10.3389/fonc.2021.742728.
91. Amintas S, Giraud N, Fernandez B, Dupin C, Denost Q, Garant A, Frulio N, Smith D, Rullier A, Rullier E, Vuong T, Dabernat S, Vendrely V. The crying need for a better response assessment in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2023 Nov;24(11):1507-1523. doi: 10.1007/s11864-023-01125-9.

92. Miranda J, Horvat N, Araujo-Filho JAB, Albuquerque KS, Charbel C, Trindade BMC, Cardoso DL, de Padua Gomes de Farias L, Chakraborty J, Nomura CH. The role of radiomics in rectal cancer. *Gastrointest Cancer*. 2023;54(4):1158-1180. doi: 10.1007/s12029-022-00909-w.
93. Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, Schulick RD, Choti MA, Wahl RL, Gearhart SL. Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(8):961-9. doi: 10.1007/s11605-007-0170-7.
94. Paskeviciute B, Bölling T, Brinkmann M, Rudykina G, Ernst I, Stegger L, Schober O, Willich N, Weckesser M, Könemann S. Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol*. 2009 Apr;185(4):260-5. doi: 10.1007/s00066-009-1962-3.
95. Lee SW, Jeong SY, Kim K, Kim SJ. Direct comparison of F-18 FDG PET/CT and MRI to predict pathologic response to neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2021;35(9):1038-1047. doi: 10.1007/s12149-021-01639-y.
96. Gao PF, Lu N, Liu W. MRI VS. FDG-PET for diagnosis of response to neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Front Oncol*. 2023; 13:1031581. doi: 10.3389/fonc.2023.1031581.
97. Huh JW, Kwon SY, Lee JH, Kim HR. Comparison of restaging accuracy of repeat FDG-PET/CT with pelvic MRI after preoperative chemoradiation in patients with rectal cancer *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(2):353-9. doi: 10.1007/s00432-014-1815-z.
98. Lambrecht M, Deroose C, Roels S, Vandecaveye V, Penninckx F, Sagaert X, van Cutsem E, de Keyser F, Haustermans K. The use of FDG-PET/CT and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol*. 2010;49(7):956-63. doi: 10.3109/0284186X.2010.498439.
99. Gu J, Khong PL, Wang S, Chan Q, Law W, Zhang J. Quantitative assessment of diffusion-weighted MR imaging in patients with primary rectal cancer: correlation with FDG-PET/CT. *Mol Imaging Biol*. 2011;13(5):1020-8. doi: 10.1007/s11307-010-0433-7.

100. Yoon MS, Ahn SJ, Nah BS, Chung WK, Song JY, Jeong JU, Nam TK. The metabolic response using <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and the change in the carcinoembryonic antigen level for predicting response to pre-operative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2011;98(1):134-8. doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.012.
101. Pålman L, Torkzad MR. Rectal cancer staging: is there an optimal method? *Future Oncol.* 2011;7(1):93-100. doi: 10.2217/fon.10.164.
102. Song I, Kim SH, Lee SJ, Choi JY, Kim MJ, Rhim H. Value of diffusion-weighted imaging in the detection of viable tumour after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: comparison with T2 weighted and PET/CT Imaging. *Br J Radiol.* 2012;85(1013):577-86. doi: 10.1259/bjr/68424021.
103. Ippolito D, Monguzzi L, Guerra L, Deponti E, Gardani G, Messa C, Sironi S. Response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: assessment with diffusion-weighted MR imaging and <sup>18</sup>FDG PET/CT. *Abdom Imaging.* 2012;37(6):1032-40. doi: 10.1007/s00261-011-9839-1.
104. Gu J, Khong PL, Wang S, Law W, Chan T, Shek TW, Liu R, Zhang J. Combined use of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, DW-MRI, and DCE-MRI in treatment response for preoperative chemoradiation therapy in locally invasive rectal cancers. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):e226-9. doi: 10.1097/RLU.0b013e318266ce52.
105. Li QW, Zheng RL, Ling YH, Wang QX, Xiao WW, Zeng ZF, Fan W, Li LR, Gao YH Prediction of tumor response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer using (<sup>18</sup>)fluorine-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography and serum carcinoembryonic antigen: a prospective study. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(8):1448-55. doi: 10.1007/s00261-016-0698-7.
106. Li YL, Wu LM, Chen XX, Delproposto Z, Hu JN, Xu JR. Is diffusion-weighted MRI superior to FDG-PET or FDG-PET/CT in evaluating and predicting pathological response to preoperative neoadjuvant therapy in patients with rectal cancer? *J Dig Dis.* 2014;15(10):525-37. doi: 10.1111/1751-2980.12174.

107. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014;113(2):158-65. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.026.
108. Leccisotti L, Gambacorta MA, de Waure C, Stefanelli A, Barbaro B, Vecchio FM, Coco C, Persiani R, Crucitti A, Tortorelli AP, Giordano A, Valentini V. The predictive value of 18F-FDG PET/CT for assessing pathological response and survival in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(5):657-66. doi: 10.1007/s00259-014-2820-9.
109. Sun W, Xu J, Hu W, Zhang Z, Shen W. The role of sequential 18(F) -FDG PET/CT in predicting tumour response after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013;15(5):e231-8. doi: 10.1111/codi.12165.
110. van Stiphout RG, Lammering G, Buijsen J, Janssen MH, Gambacorta MA, Slagmolen P, Lambrecht M, Rubello D, Gava M, Giordano A, Postma EO, Haustermans K, Capirci C, Valentini V, Lambin P. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT Imaging. *Radiother Oncol.* 2011;98(1):126-33. doi: 10.1016/j.radonc.2010.12.002.
111. Goldberg N, Kundel Y, Purim O, Bernstine H, Gordon N, Morgenstern S, Idelevich E, Wasserberg N, Sulkes A, Groshar D, Brenner B. Early prediction of histopathological response of rectal tumors after one week of preoperative radiochemotherapy using 18 F-FDG PET-CT imaging. A prospective clinical study *Radiat Oncol.* 2012;7:124. doi: 10.1186/1748-717X-7-124.
112. Li C, Lan X, Yuan H, Feng H, Xia X, Zhang Y. 18F-FDG PET predicts pathological response to preoperative chemoradiotherapy in patients with primary rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Nucl Med.* 2014;28(5):436-46. doi: 10.1007/s12149-014-0837-6.
113. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Lynn PB, Sabbagh C, Proscurshim I, Campos FG, Gama-Rodrigues J, Nahas SC, Buchpiguel CA. Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT Imaging. *Tech Coloproctol.* 2014;18(8):699-708. doi: 10.1007/s10151-013-1113-9.

114. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Proscurshim I, São Juliao GP, Lynn P, Ono CR, Campos FG, Sousa, AHS, Jr, Imperiale, AR, Nahas SC, Buchpigel CA. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: Long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer*. 2012; 118(14):3501-11. doi: 10.1002/cncr.26644.
115. Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui M, Chand M. FDG PET/CT can assess the response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy: evidence from meta-analysis and systematic review. *Clin Nucl Med*. 2016; 41(5): 371-5. doi: 10.1097/RLU.0000000000001166.
116. Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C, Cuicchi D, Iacopino B, Di Tullio P, Giaquinta S, Tardio L, Lombardi R, Fanti S, Cola B. Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(3):650-656. doi: 10.1093/annonc/mdq433.
117. Cipe G, Ergul N, Hasbahceci M, Firat D, Bozkurt S, Memmi N, Karatepe O, Muslumanoglu M. Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: does it affect clinical management? *World J Surg Oncol*. 2013; 11:49. doi: 10.1186/1477-7819-11-49.
118. Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, Graff J, Lindebjerg J, Bisgaard C, Jakobsen A. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(1):21-5. doi: 10.1007/s10350-007-9095-1.
119. Vliegen RF, Beets-Tan RG, Vanhauten B, Driessen A, Oellers M, Kessels AG, Arens A, Beets GL, Buijsen J, van Baardwijk A, de Ruyscher D, Lammering G. Can an FDG-PET/CT predict tumor clearance of the mesorectal fascia after preoperative chemoradiation of locally advanced rectal cancer? *Strahlenther Onkol*. 2008;184(9):457-64. doi: 10.1007/s00066-008-1858-7.

120. Rosenberg R, Herrmann K, Gertler R, Künzli B, Essler M, Lordick F, Becker K, Schuster T, Geinitz H, Maak M, Schwaiger M, Siewert JR, Krause B. The predictive value of metabolic response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer measured by PET/CT. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Feb;24(2):191-200. doi: 10.1007/s00384-008-0616-8.
121. Palma P, Conde-Muñío R, Rodríguez-Fernández A, Segura-Jiménez I, Sánchez-Sánchez R, Martín-Cano J, Gómez-Río M, Ferrón JA, Llamas-Elvira JM. The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2010; 5:119. doi: 10.1186/1748-717X-5-119.
122. Buijsen J, van den Bogaard J, Janssen MH, Bakers FC, Engelsman S, Öllers M, Beets-Tan RG, Nap M, Beets GL, Lambin P, Lammering G. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2011;98(2):270-6. doi: 10.1016/j.radonc.2010.11.018.
123. Huh JW, Min JJ, Lee JH, Kim HR, Kim YJ. The predictive role of sequential FDG-PET/CT in response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(4):340-4. doi: 10.1097/COC.0b013e3182118e7d.
124. Murcia Duréndez MJ, Frutos Esteban L, Luján J, Frutos MD, Valero G, Navarro Fernández JL, Mohamed Salem L, Ruiz Merino G, Claver Valderas MA. The value of 18F-FDG PET/CT for assessing the response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(1):91-7. doi: 10.1007/s00259-012-2257-y.
125. Yoon HJ, Kim SK, Kim TS, Im HJ, Lee ES, Kim HC, Park JW, Chang HJ, Choi HS, Kim DY, Oh JH. New application of dual point 18F-FDG PET/CT in the evaluation of neoadjuvant chemoradiation response of locally advanced rectal cancer *Clin Nucl Med.* 2013;38(1):7-12. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182639a58.
126. Ivanov O, Ivanov D, Mihailović J, Erak M, Ivanov I, Basarić B. Importance of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) examination in rectal cancer staging--initial clinical experience, *Med Glas (Zenica).* 2013;10(2):304-8.

127. Choi H, Yoon HJ, Kim TS, Oh JH, Kim DY, Kim SK. Voxel-based dual-time 18F-FDG parametric imaging for rectal cancer: differentiation of residual tumor from postchemoradiotherapy changes. *Nucl Med Commun.* 2013 Dec;34(12):1166-73. doi: 10.1097/MNM.0000000000000002.
128. Whaley JT, Fernandes AT, Sackmann R, Plastaras JP, Teo BK, Grover S, Perini RF, Metz JM, Pryma DA, Apisarnthanarax S. Clinical utility of integrated positron emission tomography/computed tomography imaging in the clinical management and radiation treatment planning of locally advanced rectal cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(4):226-32. doi: 10.1016/j.prro.2013.09.002.
129. Pecori B, Lastoria S, Caracò C, Celentani M, Tatangelo F, Avallone A, Rega D, De Palma G, Mormile M, Budillon A, Muto P, Bianco F, Aloj L, Petrillo A, Delrio P. Sequential PET/CT with [18F]-FDG predicts pathological tumor response to preoperative short course radiotherapy with delayed surgery in patients with locally advanced rectal cancer using logistic regression analysis. *PLoS One.* 2017/12(1):e0169462. doi: 10.1371/journal.pone.0169462.
130. Ferrari M, Travaini LL, Ciardo D, Garibaldi C, Gilardi L, Glynn-Jones R, Grana CM, Jereczek-Fossa BA, Marvaso G, Ronchi S, Leonardi MC, Orecchia R, Cremonesi M. Interim 18FDG PET/CT during radiochemotherapy in the management of pelvic malignancies: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:28-42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.019.
131. Habr-Gama A, Perez RO, São Julião GP, Proscurshim I, Fernandez LM, Figueiredo MN, Gama-Rodrigues J, Buchpiguel CA. Consolidation chemotherapy during neoadjuvant chemoradiation (CRT) for distal rectal cancer leads to sustained decrease in tumor metabolism when compared to standard CRT regimen. *Radiat Oncol.* 2016; 11:24. doi: 10.1186/s13014-016-0598-6.
132. Rendl G, Rettenbacher L, Holzmannhofer J, Datz L, Hauser-Kronberger C, Fastner G, Öfner D, Sedlmayer F, Pirich C. Assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy with F-18 FLT and F-18 FDG PET/CT in patients with rectal cancer. *Ann Nucl Med.* 2015 Apr;29(3):284-94. doi: 10.1007/s12149-014-0938-2.

133. Bampo C, Alessi A, Fantini S, Bertarelli G, de Braud F, Bombardieri E, Valvo F, Crippa F, Di Bartolomeo M, Mariani L, Milione M, Biondani P, Avuzzi B, Chiruzzi C, Pietrantonio F. Is the standardized uptake value of FDG-PET/CT predictive of pathological complete response in locally advanced rectal cancer treated with capecitabine-based neoadjuvant chemoradiation? *Oncology*. 2013;84(4):191-9. doi: 10.1159/000345601.
134. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, Glanville J, McIntosh H, Renehan A, Weller D, Dunlop M. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(35):1-192, iii-iv. doi: 10.3310/hta15350.
135. Buijsen J, van den Bogaard J, van der Weide H, Engelsman S, van Stiphout R, Janssen M, Beets G, Beets-Tan R, Lambin P, Lammering G. FDG-PET-CT reduces the interobserver variability in rectal tumor delineation *Radiother Oncol*. 2012;102(3):371-6. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.016.
136. Bozkurt M, Okutur K, Aydin K, Namal E, Oztürk A, Balci C, Demir G. Locally metastatic mucinous rectal adenocarcinoma: Imaging diagnosis with DW-MRI in comparison with PET-CT. *Oncol Lett*. 2012;3(6):1311-1313. doi: 10.3892/ol.2012.663.
137. Park J, Chang KJ, Seo YS, Byun BH, Choi JH, Moon H, Lim I, Kim BI, Choi CW, Lim SM. Tumor SUVmax normalized to liver uptake on (18)f-fdg pet/ct predicts the pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48(4):295-302. doi: 10.1007/s13139-014-0289-x.
138. Koç M, Kaya GÇ, Demir Y, Sürücü E, Sarioğlu S, Obuz F, Öztop İ, Görken İB, Sökmen S. The value of liver-based standardized uptake value and other quantitative 18F-FDG PET-CT parameters in neoadjuvant therapy response in patients with locally advanced rectal cancer: correlation with histopathology. *Nucl Med Commun*. 2015;36(9):898-907. doi: 10.1097/MNM.0000000000000342.
139. Cerny M, Dunet V, Prior JO, Hahnloser D, Wagner AD, Meuli RA, Schmidt S. Initial staging of locally advanced rectal cancer and regional lymph nodes: comparison of diffusion-weighted MRI with 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41(4):289-95. doi: 10.1097/RLU.0000000000001172.

140. Travaini LL, Zampino MG, Colandrea M, Ferrari ME, Gilardi L, Leonardi MC, Santoro L, Orecchia R, Grana CM. PET/CT with fluorodeoxyglucose during neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:629. doi: 10.3332/ecancer.2016.629.
141. Koo PJ, Kim SJ, Chang S, Kwak JJ. Interim fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography to predict pathologic response to preoperative chemoradiotherapy and prognosis in patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Dec;15(4):e213-e219. doi: 10.1016/j.clcc.2016.04.002.
142. Deantonio L, Caroli A, Puta E, Ferrante D, Apicella F, Turri L, Sacchetti G, Brambilla M, Krengli M. Does baseline [18F] FDG-PET/CT correlate with tumor staging, response after neoadjuvant chemoradiotherapy, and prognosis in patients with rectal cancer? *Radiat Oncol*. 2018;13(1):211. doi: 10.1186/s13014-018-1154-3.
143. Cerny M, Dunet V, Rebecchini C, Hahnloser D, Prior J, Sempoux C, Schmidt S. Response of locally advanced rectal cancer (LARC) to radiochemotherapy: DW-MRI and multiparametric PET/CT in correlation with histopathology. *Nuklearmedizin*. 2019; 58(1):28-38. doi: 10.1055/a-0809-4670.
145. Kim SH, Song BI, Kim BW, Kim HW, Won KS, Bae SU, Jeong WK, Baek SK. Predictive value of [18F]FDG PET/CT for lymph node metastasis in rectal cancer. *Sci Rep*. 2019 Mar 21;9(1):4979. doi: 10.1038/s41598-019-41422-8.
146. Sorenson E, Lambreton F, Yu JQ, Li T, Denlinger CS, Meyer JE, Sigurdson ER, Farma JM. Impact of PET/CT for restaging patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *J Surg Res*. 2019;243:242-248. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.080.
147. Kim JW, Kim HC, Park JW, Park SC, Sohn DK, Choi HS, Kim DY, Chang HJ, Baek JY, Kim SY, Kim SK, Oh JH. Predictive value of (18)FDG PET-CT for tumour response in patients with locally advanced rectal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(9):1217-24. doi: 10.1007/s00384-013-1657-1.

148. Nomura M, Takahashi H, Haraguchi N, Nishimura J, Hata T, Matsuda C, Ikenaga M, Yamamoto H, Murata K, Doki Y, Mori M, Mizushima T. The potential usefulness of the Response Index in positron emission tomography assessing the therapeutic effect of pre-operative chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(6):1219-1226. doi: 10.1007/s00280-017-3442-2.
149. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics.* 2013;3(10):787-801. doi: 10.7150/thno.5629.
150. Dos Anjos DA, Habr-Gama A, Vailati BB, Rossi CB, Coturel AE, Perez RO, São Julião GP, de Sousa JB, Buchpiguel CA. (18)F-FDG uptake by rectal cancer is similar in mucinous and nonmucinous histological subtypes. *Ann Nucl Med.* 2016;30(8):513-7. doi: 10.1007/s12149-016-1089-4.
151. Barbaro B, Leccisotti L, Vecchio FM, Di Matteo M, Serra T, Salsano M, Poscia A, Coco C, Persiani R, Alfieri S, Gambacorta MA, Valentini V, Giordano A, Bonomo L. The potential predictive value of MRI and PET-CT in mucinous and nonmucinous rectal cancer to identify patients at high risk of metastatic disease. *Br J Radiol.* 2017;90(1069):20150836. doi: 10.1259/bjr.20150836.
152. Murata H, Okamoto M, Takahashi T, Motegi M, Ogoshi K, Shoji H, Onishi M, Takakusagi Y, Okonogi N, Kawamura H, Okazaki A, Asao T, Kuwano H, Nakano T. SUVmax-based parameters of FDG-PET/CT reliably predict pathologic complete response after preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy in rectal cancer. *Anticancer Res.* 2018 Oct;38(10):5909-5916. doi: 10.21873/anticancer.12935.
153. Capirci C, Rubello D, Pasini F, Galeotti F, Bianchini E, Del Favero G, Panzavolta R, Crepaldi G, Rampin L, Facci E, Gava M, Banti E, Marano G. The role of dual-time combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in the staging and restaging workup of locally advanced rectal cancer, treated with preoperative chemoradiation therapy and radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1461-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.064.

154. Guerra L, Niespolo R, Di Pisa G, Ippolito D, De Ponti E, Terrevazzi S, Bovo G, Sironi S, Gardani G, Messa C. Change in glucose metabolism measured by 18F-FDG PET/CT as a predictor of histopathologic response to neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Abdom Imaging*. 2011;36(1):38-45. doi: 10.1007/s00261-009-9594-8.
155. Fonseca JS, Mendes MCS, Amorim BJ, Santos AO, Silveira MN, Silva C, Heringer VC, Lima MCL, Cunha LP, Martinez CAR, Coy C, Carvalheira JBC, Etchebehere E. The prognostic role of metabolic tumor burden in 18F-FDG PET/CT in the primary staging of rectal cancers. *Clin Transl Imaging*. 2024. Doi: 10.1007/s40336-024-00621-8
156. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328–354. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x.
157. Foley JD, van Dam A, Hughes, JF, Feiner, SK. Spatial-partitioning representations; Surface detail. In: *Computer Graphics: Principles and Practice. The Systems Programming Series*. Addison-Wesley. 2013. ISBN 978-0-201-12110-0.
158. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, Casilla C, Fazzari M, Srivastava N, Yeung HW, Humm JL, Guillem J, Downey R, Karpeh M, Cohen AE, Ginsberg R. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging*. 1999;2(3):159-171. doi: 10.1016/s1095-0397(99)00016
159. Campos FG, Habr-Gama A, Nahas SC, Perez RO. Abdominoperineal excision: Evolution of a centenary operation, *Dis Colon Rectum*. 2012;55(8): 844-53. Doi: 10.1097/DCR.0b013e31825ab0f7
160. Goligher J. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*. 5th ed. London: Baillière Tindall; 1984:590-79.
161. Lisfranc J. Mémoire sur l'excision de la partie inférieure du rectum devenue carcinomateuse. *Mém Ac R Chir*. 1833;3:291–302. [Reprinted in Corman ML ed. *Classic articles in colonic and rectal surgery*. Jacques Lisfranc 1790–1847. *Dis Colon Rectum*. 1983; 26:694-5.

162. Hartmann H. New procedure for removal of cancers of the distal part of the pelvic colon. *Congres Francais de Chirurgia*. 1923;30:2241. [Reprinted in Corman ML ed. *Classic articles in colonic and rectal surgery: Henri Hartmann 1860–1952*. *Dis Colon Rectum*. 1984;27:273].
163. Enker WE. Total mesorectal excision--the new golden standard of surgery for rectal cancer. *Ann Med*. 1997 Apr;29(2):127-33. doi: 10.3109/07853899709113698.
164. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985;312(23):1465-72. doi: 10.1056/NEJM198506063122301.
165. Graney MJ, Graney CM. Colorectal surgery from antiquity to the modern era. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:432-41.
166. Lockhart-Mummery JP. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Br J Surg*. 1926;14:110–124.
167. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet*. 1908;2:1812-13.
168. Miles WE. The radical abdomino-perineal operation for cancer of the rectum and of the pelvic colon. *Br Med J*. 1910;11: 941-3.
169. Miles WE. The treatment of carcinoma of the rectum and pelvic colon. *The Glasgow Medical Journal*. 1912; 77:81–104.
170. Dukes CE. The spread of cancer of the rectum. *Br J Surg*. 1930;17:643-8.
171. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg*. 1948;128:425-42.
172. Ziai P, Hayeri MR, Salei A, Salavati A, Houshmand S, Alavi A, Teytelboym OM. Role of optimal quantification of FDG PET imaging in the clinical practice of radiology. *Radiographics*. 2016;36(2):481-96. doi: 10.1148/rg.2016150102. PMID: 26963458.
173. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82
174. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31(6):496-505. doi: 10.1053/j.sult.2010.10.001.

175. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1995;181(4):335-46
176. Fagundes TC, Mafra A, Silva RG, Castro ACG, Silva LC, Aguiar PT, Silva JA, P Junior E, Machado AM, Mamede M. Individualized threshold for tumor segmentation in 18F-FDG PET/CT imaging: The key for response evaluation of neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with rectal cancer? *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018;64(2):119-126. doi: 10.1590/1806-9282.64.02.119.
177. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2546-2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032.
178. Mac Curtain BM, Qian W, Bell J, O'Mahony A, Temperly HC, Ng ZQ. Pre- and post-treatment FDG PET-CT as a predictor of patient outcomes in anal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2023;67(6):634-646. doi: 10.1111/1754-9485.13566.
179. Lee SJ, Ha S, Pahk K, Choi YY, Choi JY, Kim S, Kwon HW. Changes in treatment intent and target definition for preoperative radiotherapy after 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in rectal cancer: A Meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2021; 145:110061. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110061.

## 8. ANEXO

### ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do grau de regressão tumoral em portadores de câncer de reto submetidos à radioquimioterapia neoadjuvante

**Pesquisador:** NATALIA SAYURI MUKAI

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 97437418.5.0000.5404

**Instituição Proponente:** Gastrocentro

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.853.416

##### Apresentação do Projeto:

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir dos dados e arquivos da última versão apresentada.

Trata-se de SOLICITAÇÃO DE EMENDA (E1) ao protocolo originalmente aprovado em 27/09/2018 para inclusão de cinco novos pesquisadores. O parecer foi atualizado conforme a documentação apresentada. A solicitação está descrita em detalhes ao final do parecer.

**Introdução:** Com a incorporação de novas estratégias de tratamento, a complexidade no manejo do câncer do reto extraperitoneal tem aumentado consideravelmente. Atualmente, a estratégia terapêutica considerada ideal para o tratamento do câncer do reto avançado, localizado abaixo da reflexão peritoneal preconiza o uso pré-operatório de quimioterapia associada à radioterapia. Não obstante existirem várias opções o protocolo de radioterapia longo curso, que emprega uma dose total de 45 a 55 Gy, convencionalmente fracionada (180 cGy/dia) durante 28 dias, é o mais utilizado em todo mundo. Concomitante a radioterapia é associado protocolo de quimioterapia que emprega a prescrição de derivados fluoropirimidínicos (5-FU). A maioria dos Serviços Especializados utiliza a infusão endovenosa de 5-FU (350-450 mg/m<sup>2</sup>) associado ácido fólico (20mg/m<sup>2</sup>) na primeira e última semana do protocolo de irradiação. A administração endovenosa do 5-FU pode ser substituída pela administração por via oral de capecitabina durante todo o

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

período em que o doente recebe radioterapia. Findo o protocolo de quimiorradioterapia neoadjuvante (QRN) o doente é reavaliado e referenciado à cirurgia para ressecção completa do tumor associada excisão total do mesorreto (ETM). Apesar de existirem controvérsias, na maioria dos Serviços, o procedimento cirúrgico é realizado entre seis e oito semanas após o término da QRN. Os doentes com tumores localizados no reto inferior após completarem o protocolo de QRN, dependendo de uma rigorosa avaliação clínica e de exames de imagem, particularmente a ressonância nuclear magnética da pelve (MRI), a remoção completa do tumor pode ser feita de duas maneiras. Quando possível, com o intuito de preservar a evacuação pelo ânus, indica-se a ressecção anterior do reto associada à ETM, com reconstituição do trânsito intestinal através de anastomose colorretal ou coloanal. Infelizmente, nos enfermos onde os exames de re-estadiamento realizados após a QRN mostram comprometimento dos músculos esfíncteres anais, a amputação abdominoperineal do reto (APR) com confecção de uma colostomia terminal permanente se torna a única possibilidade cirúrgica para a cura da doença. Assim, apesar da incorporação da QRN ao tratamento dos doentes com câncer do reto inferior, a classificação proposta por Rullier et al., para escolha da estratégia cirúrgica mais adequada, continua sendo a mais adotada para os doentes que apresentem neoplasia residual. Classificação proposta por Rullier et al., 2013 para indicação do tratamento cirúrgicos para os tumores localizados no reto inferior. Tipo I: tumores (> 1cm dos esfíncteres anais) e tratados por ressecção anterior e anastomose coloanal convencional. Tipo II: tumores justa-anais (do procedimento cirúrgico realizado). Além disso, dependendo da idade e da presença de co-morbidades, os índices de mortalidade pós-operatória tornam-se bastante significativos. Portanto, em pacientes selecionados a evidência de uma regressão completa do tumor primário (cCR), antes da indicação do tratamento cirúrgico, evitando a ressecção cirúrgica de rotina é um desfecho que merece ser melhor estudado. Até a presente data, o número de doentes que apresentam cCR após a QRN não foi estudado pelo Grupo de Coloproctologia da FCM/UNICAMP. A constatação de que uma porcentagem de doentes com câncer de reto pode desenvolver após a QRN uma resposta favorável com redução das dimensões do tumor primário tamanho, diminuição da profundidade da penetração do tumor na parede retal e, até mesmo, esterilização dos linfonodos mesoretais sugere que possa existir espaço para alternativas de preservação de órgãos, que incluem a excisão local de pequenos tumores residuais ou simples acompanhamento clínico. Resultados de estudos mostraram que a QRN pode resultar em desaparecimento completo do tumor na amostra ressecada em alguns pacientes e, esse desaparecimento do tumor primário é possível de ser detectado antes da ressecção cirúrgica. Esses pacientes constituem-se nos candidatos ideais para

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

serem referenciados para as estratégias de conservação do reto. Contudo, ao considerar essa possibilidade o cirurgião colorretal precisa levar em consideração vários aspectos relacionados à doença, ao doente, aos protocolos de QRN utilizados e às ferramentas disponíveis para a correta avaliação desses doentes. Esses aspectos tornam-se relevantes para a correta tomada de decisão de oferecer a esses doentes as estratégias de preservação do reto. Como avaliar a presença de cCR após a QRN? Quando se considera a possibilidade de cCR, a correta identificação desses doentes pode direcioná-los a estratégia de preservação de órgãos. Todavia, uma questão ainda pouco clara relaciona-se ao fato de como avaliar de forma mais precisa o grau resposta do tumor de reto após QRN. A literatura vem mostrando que a avaliação do grau de resposta tumoral pode ser bastante desafiadora devido a inúmeras incertezas que incluem as ferramentas clínicas e radiológicas a serem utilizadas, bem como o momento ideal para aplicá-las<sup>27</sup>. Contudo, já existe consenso de que a avaliação do grau de resposta tumoral após o emprego da QRN é recomendada mesmo nos doentes que cursem com um baixo grau de regressão tumoral, onde uma estratégia de preservação de órgãos nem é considerada. Para a realização de uma ressecção radical do reto com os melhores critérios oncológicos é necessário considerar que, após a QRN, o cirurgião pode estar diante de um tumor diferente daquele examinado na consulta inicial. Ciente disso, uma nova e completa avaliação antes da cirurgia permite ao cirurgião escolher a melhor estratégia cirúrgica e antecipar-se a possíveis intercorrências durante a realização do procedimento<sup>28</sup>. Assim sendo, a reavaliação da resposta tumoral é recomendada em todos os doentes com câncer de reto submetidos a protocolos de QRN. E como avaliar corretamente os doentes portadores de câncer de reto, que submetidos a QRN apresentam uma cCR? Exame clínico e proctológico: A avaliação clínica pelo exame proctológico completo é uma das ferramentas mais importantes para verificar a resposta do tumor a QRN. Os doentes com boa resposta a QRN já na anamnese referem uma significativa melhora da sintomatologia inicial e alguns doentes apresentam-se assintomáticos. No exame proctológico o toque retal é um procedimento indispensável para a correta avaliação do grau de resposta. Para se considerar uma cCR o toque retal não pode identificar a presença de irregularidades, massa, ulceração ou estenose na superfície mucosa que deve mostra-se regular e suave<sup>30</sup>. Avaliação endoscópica: Avaliação endoscópica da área onde se localizava o tumor inicial é o componente mais importante durante a avaliação clínica<sup>29</sup>. Durante a realização do exame é importante procurar por qualquer irregularidade ou úlceras não identificadas durante o toque retal. Nos doentes que apresentam cCR uma cicatriz branca lisa, com vasos telangiectásicos sobre e ao redor da lesão são achados endoscópicos mais frequentemente encontrados. Diante desses achados, o emprego da retoscopia com aparelhos flexíveis deve ser indicada, pois permite a

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

documentação fotográfica da lesão para futuras comparações. Todavia, é importante destacar que a retoscopia rígida já é suficiente para a maioria dos pacientes<sup>30</sup>. Biópsias endoscópicas da mucosa retalNa identificação de um doente que apresente cCR durante o toque retal e a retoscopia, a realização de biópsias não é recomendada<sup>30</sup>. Mesmo quando se suspeita que a resposta a QRN é incompleta, os resultados histopatológicos do produto obtido devem ser interpretados com cautela. Mesmo nos doentes suspeitos de apresentarem uma cCR, os valores preditivos negativos dessas biópsias foram relatados como consistentes baixos . Portanto, uma biópsia negativa no cenário de cCR não descarta a presença de células neoplásicas residuais durante o estudo microscópico. Ressonância nuclear magnética da pelve (MRI)Com o impressionante desenvolvimento e melhora na definição dos exames de imagem, em particular da MRI, houve um aumento significativo na precisão da avaliação do grau de resposta após o uso da QRN. Houve um considerável aumento na capacidade do exame em identificar linfonodos suspeitos no mesorreto e nas paredes laterais da pelve, mas na correta identificação da presença de neoplasia residual na espessura da parede retal<sup>29</sup>.O emprego da MRI de alta resolução atualmente é uma das ferramentas mais empregadas para a avaliação do grau de resposta após a QRN em portadores de câncer do reto<sup>28</sup>. A capacidade do exame em discriminar fibrose de doença residual vem aumentando com os avanços tecnológicos incorporados aos novos equipamentos, colocando a MRI como recurso indispensável para confirmação dos achados clínicos e endoscópicos sugestivos de cCR . Com o advento dos novos equipamentos, a MRI tornou-se capaz de fornecer uma avaliação precisa do grau de regressão tumoral (mrTRG) com altos índices de correlação com o grau de regressão encontrado no estudo histopatológico. O uso do mrTRG pode ser útil em identificar bons e maurespondedores o que traz um impacto significativo na capacidade de se prever a sobrevida livre e global da doença , .Não obstante a avaliação clínica e endoscópica usando critérios rigorosos resultem em altas taxas de especificidade para a detecção dos doentes com pCR, uma quantidade significativa de pacientes com resposta incompleta ainda é incluída nesse grupo. De fato, parece que a maioria dos doentes com pCR ainda apresentam resposta clínica incompleta 8 a 12 semanas após o término da QRN<sup>35</sup>. Atualmente, a esses pacientes não resta outra opção a não ser serem submetidos à cirurgia radical imediata. No entanto, com a melhor acuidade dos exames de imagem vem sendo possível identificar com precisão esses doentes evitando com isso, cirurgias potencialmente desnecessárias . Recentemente, um estudo que comparou mRTRG e a presença de alterações da mucosa após QRN mostrou que a avaliação do grau de regressão tumoral avaliado pela MRI foi capaz de identificar 10 vezes mais pCR em comparação aos achados endoscópicos clínicos. Essas evidências mostram

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

ser possível melhorar a seleção de pacientes com pCR, apesar de apresentarem sinais iniciais sugestivos de resposta incompleta tornando esses doentes candidatos à serem referenciados para protocolos de preservação esfinteriana<sup>37</sup>. Com o advento da MRI ponderada com a técnica de difusão de água (DWI-MRI) foi possível adicionar informações funcionais a simples imagem morfológica da parede retal encontrada na MRI padrão. Os achados obtidos na DWI-MRI baseiam-se no fato de que as propriedades físicas das moléculas de água podem variar em áreas onde existe necrose tecidual, alta celularidade (frequentemente observada nos tecidos tumorais) ou fibrose. Essas propriedades vêm sendo utilizadas para ajudar a avaliar a intensidade de resposta dos tumores de reto à QRN. A ausência de restrição à difusão de moléculas de água tem sido associada com a ausência de câncer residual (resposta completa). De modo oposto, a restrição à difusão de moléculas de água (vistas como intensidade do sinal no local onde havia o tumor) indicam a presença de células cancerosas residuais (resposta incompleta). Publicações iniciais utilizando a DWI-MRI para a avaliação da resposta a QRN mostraram resultados promissores com altas taxas de precisão constituindo-se em mais uma ferramenta útil para avaliação do grau de resposta. Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Mais recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) vem sendo incorporada para a identificação dos doentes que apresentem cCR após a QRN. A possibilidade de se usar imagens moleculares poderia fornecer informações adicionais às modificações estruturais e anatômicas da parede retal com o objetivo de ajudar a distinção entre fibrose e tumor. O uso de fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG) permite a estimativa do metabolismo tecidual (valores padrão de [SUV]) dentro de áreas de interesse. As imagens obtidas no PET-CT podem indicar áreas anatômicas precisas na parede retal onde existem células neoplásicas residuais, mesmo nos subtipos de tumores de padrão mucinoso. A maioria dos estudos que utilizou o PET-CT na avaliação do grau de resposta à QRN em doentes com câncer de reto se concentrou apenas na variação dos níveis de SUV antes e após o início do protocolo de neoadjuvância. A acurácia encontrada, contudo, não foi suficiente para recomendação rotineira do PET-CT na prática clínica. Entretanto, o resultado de estudo recentemente publicado mostrou que, quando se combina a variação dos valores do SUV à redução volumétrica nos tumores na predição de cCR após a QRN, a acurácia do exame melhora consideravelmente. Usando técnicas individuais calibração para determinação dos volumes metabólicos de tumores e variação na taxa de glicólise total da lesão (determinada pelo volume do tumor metabólico e valores médios de SUV) o estudo mostrou que o exame apresenta maior capacidade de predizer o grau de resposta quando realizado no início e após 12 semanas do término da QRN. Esses achados indicam que o PET-CT pode ser uma ferramenta adicional na

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

avaliação por imagem da presença de cCR. Estratégia "Watch and Wait" A avaliação da resposta do tumor à QRN antes de cirurgia radical com todos os exames anteriormente descritos mostrou ser possível identificar pacientes com cCR, que poderiam se beneficiar de um acompanhamento clínico rigoroso evitando com isso a morbidade pós-operatória desnecessária com bons desfechos oncológicos de longa duração e excelentes resultados. Além disso, a vigilância rigorosa nos doentes que apresentam com cCR permite detectar precocemente, recorrências locais possibilitando a realização de cirurgias de resgate sem compromisso oncológico. Essa estratégia proposta em 2009 e hoje difundida internacionalmente passou a ser conhecida como protocolo "Watch and Wait" (WW). Pela primeira vez na literatura mundial demonstrou-se que é possível curar o câncer de reto de um doente sem a necessidade da remoção cirúrgica do órgão. Atualmente, a estratégia WW encontra-se bem estabelecida internacionalmente e vem sendo empregada na maioria dos Centros Especializados no tratamento da doença. Recentemente foi criada uma base de dados internacional que possibilita que vários diferentes Serviços Especializados possam inserir os dados relacionados à estratégia WW. Quando se considera a possibilidade de se alocar um doente com câncer de reto que evoluiu cCR após a QRN num protocolo WW, esse enfermo deve ser exaustivamente orientado que a necessidade de um acompanhamento intensivo é necessária e primordial para que se obtenha um desfecho favorável. Quando selecionados os doentes devem ser encorajados a aderir a este rigoroso programa de acompanhamento que tem como objetivo primordial o reconhecimento de qualquer recorrência local ou sistêmica o que aumenta a chance de um tratamento de resgate bem sucedido. O quadro 1 mostra o protocolo internacional de seguimento recomendado para os doentes que apresentem cCR e sejam colocados em protocolo de WW. Quadro 1 – Protocolo de seguimento de doentes com resposta clínica completa após QRN (Watch and Wait) 29

Primeiro ano: Toque retal, retoscopia, e dosagem de CEA a cada 1 ou 2 meses, Ressonância nuclear magnética dedicada da pelve a cada 6 meses. Avaliação sistêmica a cada 6 meses

Segundo ano: Toque retal, retoscopia, e dosagem de CEA a cada 3 meses Ressonância nuclear magnética dedicada da pelve a cada 6 meses Avaliação sistêmica a cada 6 meses

Terceiro ao quinto ano: Toque retal, retoscopia, e dosagem de CEA a cada 6 meses Ressonância nuclear magnética dedicada da pelve anualmente Avaliação sistêmica anual

Após o quinto ano: Toque retal, retoscopia, e dosagem de CEA anualmente Ressonância nuclear magnética dedicada da pelve anualmente Avaliação sistêmica anual

Abreviações: QRN= quimiorradioterapia neoadjuvante CEA= antígeno carcinoembrionário; Resultados da literatura Uma metanálise publicada em 2018 analisou os resultados 17 estudos compreendendo 692 doentes com câncer de reto extraperitoneal submetidos a QRN. Os autores encontraram uma incidência de cCR de 22,4%. Houve 153 (22,1%)

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

recrescimentos locais, dos quais 96% se manifestaram nos primeiros três anos de vigilância. O risco acumulado de três anos de crescimento local foi de 21,6%. A cirurgia de resgate foi possível de ser realizada em 88% dos pacientes, dos quais 121 (93%) tiveram ressecção completa do tumor (R0). Cinquenta e sete metástases sistêmicas (8,2%) foram detectadas e 35 (60%) foram ressecadas sem evidência de recrescimento posterior. A sobrevida global em três anos desses doentes foi de 93,5%. Mais recentemente, outra metanálise avaliou 1009 pacientes considerando um banco de dados de 47 Instituições participantes (15 países) que receberam QRN e foram gerenciados pela estratégia WWV. Foram incluídos 880 (87%) pacientes com cCR. A mediana do tempo de seguimento foi de 3,3 anos. A incidência cumulativa de dois anos de crescimento local foi de 25,2% sendo que, 88% de todos os recrescimentos locais foram diagnosticados nos primeiros dois anos, e que 97% deles localizavam-se exclusivamente na parede do reto. Metástase à distância foi diagnosticada em 71 (8%) doentes de um total de 880 enfermos. A sobrevida global em cinco anos foi de 85%, e a sobrevida específica da doença em 5 anos foi de 94% (91-96%)<sup>50</sup>. Relação entre intervalo de tempo após QRN, cCR e pCR. Vários fatores podem estar associados a maiores índices de cCR ou pCR após o emprego de QRN, . Dentre eles, o intervalo de tempo entre o término do protocolo de QRN e o momento em que a cirurgia é realizada tem sido um dos fatores estudados. O grau de regressão do tumor após QRN parece ser um fenômeno dependente de tempo. O primeiro ensaio aleatório a considerar o efeito de intervalos de tempo diferentes na resposta ao CRT foi um estudo francês comparando a cirurgia ser realizada após duas ou seis semanas do término da QRN. Nesse estudo, todos os pacientes foram submetidos a cirurgia radical após esses dois intervalos de tempo Os autores verificaram que os doentes submetidos a cirurgia após intervalo de seis semanas apresentaram, significativamente, maior índice de regressão do tumor<sup>19</sup>. Após a publicação desse estudo, um intervalo de tempo de seis semanas entre a conclusão da QRN e a realização da cirurgia radical foi considerado como o intervalo ideal padrão por muitos anos. No entanto, resultados de estudos retrospectivos mostraram consistentemente que, pacientes submetidos à cirurgia radical após seis a oito semanas de QRN eram mais propensos a desenvolver uma pCR<sup>20,21,22,23</sup>. Um desses estudos sugeriu que os índices de pCR após QRN poderia continuar subindo por até 12 semanas após o término do protocolo de tratamento neoadjuvante<sup>21</sup>. No entanto, ao adotar um maior intervalo de tempo para a cirurgia uma questão era motivo de preocupação. Será que esse intervalo mais prolongado resultaria em maior grau de fibrose tecidual o que poderia levar ao aumento da dificuldade técnica e maior morbidade após cirurgia radical? A resposta para esse questionamento foi dada pelos resultados de estudo que incluiu pacientes em regimes de QRN com períodos de intervalo progressivamente

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

mais longos até a cirurgia . Mesmo que não tenha sido um estudo randomizado, é um dos poucos disponíveis comparando a dificuldade técnica em pacientes operados em diferentes intervalos de tempo. Curiosamente, os enfermos submetidos à cirurgia após 12 semanas desenvolveram complicações pós-operatórias semelhantes quando comparadas àqueles submetidos ao intervalo padrão de seis semanas. O estudo continuou a recrutar pacientes para intervalos progressivamente maiores: seis, 12, 18 e 24 semanas entre QRN e cirurgia. Mesmo quando adicionaram quimioterapia adjuvante (pós-operatória) os doentes submetidos à cirurgia após maior intervalo de tempo, retardando a ressecção para 20 semanas apresentaram níveis de pCR significativamente maiores, sem impacto negativo na morbidade pósoperatória<sup>56</sup>. No conjunto, esses dados parecem sugerir que quanto mais tempo você aguarda para realizar a cirurgia mais pCR é observada e que intervalos maiores de seis a oito semanas beneficiariam claramente os pacientes após o QRN. O intervalo ideal após QRN ainda desperta muita controvérsia e estudos adicionais em andamento definitivamente fornecerão mais dados para que se possa melhor compreender os benefícios e riscos da adoção de intervalos mais prolongados entre o término da QRN e o tratamento cirúrgico. É possível que a adoção um intervalo de tempo padrão para todos os pacientes possa não ser o ideal. Assim, doentes com tumores de reto podem apresentar respostas distintas a um mesmo protocolo de QRN. Dessa forma, o intervalo de tempo ideal deveria ser estabelecido, subdividindo-se os doentes em bons e maus respondedores. Naqueles doentes que evoluem boa resposta clínica à QRN após 12 semanas poderiam ser acompanhados por mais tempo, com o objetivo de verificar se atingiriam uma cCR. De modo distinto, àqueles com tumores pouco ou não responsivos à QRN devem ser direcionados ao tratamento cirúrgico o mais precoce. É possível que postergar-se a indicação cirúrgica para mais de 12 semanas nos doentes considerados bons respondedores possa ser uma estratégia válida para aumentar o número de doentes com câncer de reto que seriam beneficiados pela preservação do reto. Por outro lado, doentes com tumores que apresentaram pouca resposta que apresentem indicação de ressecção total ou parcial do reto possam se beneficiar de intervalos menores (seis a oito semanas) entre a conclusão da QRN e a cirurgia radical<sup>27</sup>. A avaliação dos índices de pCR na FCM/UNICAMP grupo de Coloproctologia da FCM/UNICAMP, interessado em avaliar se o intervalo de tempo entre o término da QRT e a data da realização da cirurgia, poderia aumentar os índices de pCR nos espécimes cirúrgico extirpados publicou os resultados de estudo retrospectivo utilizando a base de dados do Serviço de Anatomia Patológica do Gastrocentro/UNICAMP . Nesse estudo avaliou-se as variáveis relacionadas com a pCR e os resultados dos pacientes submetidos à cirurgia, comparando aqueles com regressão parcial do tumor e os que apresentavam remissão total da lesão retal, por meio do exame

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

anatomopatológico. Foram analisados retrospectivamente os prontuários médicos de 212 doentes operados de câncer de reto extraperitoneal entre 2000 e 2010, nos quais 182 (85,9%) dos doentes apresentaram remissão parcial do tumor após RQN (Grupo 1) e 30 (14,1%) pCR (Grupo 2). Os resultados encontrados mostraram que não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo, etnia, idade, distância do tumor da borda anal, ocorrência de metástases e lesões síncronas no estadiamento pré-operatório, dose de radioterapia e realização de cirurgia. Paradoxalmente, e de forma contrária o que mostra a literatura, No Grupo 2, verificou-se altos índices de pCR quando o tempo de cirurgia após a terapia neoadjuvante foi igual ou menor que oito semanas ( $p = 0,027$ ). Na análise do exame histopatológico, o Grupo 1 apresentou, em relação ao Grupo 2, maior número de linfonodos acometidos (média 1,9 e 0,5 respectivamente;  $p = 0,003$ ), mais invasão angiolinfática (19,2% e 3,3%;  $p = 0,032$ ) e envolvimento perineural (15,4% e 0%;  $p = 0,017$ ), além de maior número de linfonodos examinados (16,3 e 13,6;  $p = 0,023$ ). De forma contrária, quando se analisou o seguimento tardio verificou-se que os doentes do Grupo 1 cursaram menor sobrevida global em relação ao Grupo 2 (94,1 meses x 136,4 meses, respectivamente;  $p = 0,02$ ), bem como menor sobrevida livre de doença (85,5 meses e 134,6 meses;  $p = 0,004$ ). Não houve diferença estatística entre o Grupo 2 e o Grupo 1 quando se considerou os índices de recidiva local e o desenvolvimento de metástases à distância. Como conclusão os resultados deste estudo mostraram que, o único fator associado à pCR foi o tempo entre a terapia neoadjuvante e a cirurgia ser menor ou igual a oito semanas. Esse grupo de pacientes, também apresentou menor número de linfonodos acometidos, menor comprometimento angiolinfático e perineural, maior sobrevida global e livre de doença, mas não houve diferença estatisticamente significativa na recidiva local e na metástase à distância. Todavia, cabe destacar que nesse estudo os doentes foram considerados como grupo único, não se separando bons de maus respondedores, o que, sem dúvida alguma impactou nos resultados encontrados. Reforça essa observação o fato de que os maiores índices de pCR tenham sido associados ao melhor prognóstico, apesar de não impactar em cura da doença para todos os doentes. O ambulatório de Câncer de Reto Extraperitoneal do Gastrocentro/UNICAMP Com as evidências encontradas na literatura de que o correto tratamento do câncer do reto localizado abaixo da reflexão peritoneal necessita uma abordagem multidisciplinar, tornou-se necessário criar dentro da FCM/UNICAMP, um ambulatório multidisciplinar especializado no tratamento e acompanhamento desses doentes. Assim, em 2014, foi criado o Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto Extra-peritoneal, que funciona às quartas-feiras, no período da tarde, no GASTROCENTRO. A equipe multidisciplinar do ambulatório é formada por cirurgiões colorretais, oncologistas, radioterapeuta, nutrólogo, fisioterapeuta com

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

especialização em assoalho pélvico, bióloga, psicóloga e conta ainda com a colaboração de um radiologista especializado em tomografia computadorizada e MRI e de um especialista em medicina nuclear. O Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto conta ainda com pós-graduandos do Programa de Mestrado Profissional da FCM/UNICAMP, médicos residentes dos Serviços de Coloproctologia, Cirurgia do Aparelho Digestivo, Oncologia e Radioterapia. O ambulatório conta ainda com a possibilidade de realização de endoscopia digestiva baixa, manometria anorretal, anatomia patológica e ultrassonografia endoanal no próprio local de atendimento. O Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto com o apoio dos Serviços de Radiologia (MRI e tomografia computadorizada, e medicina nuclear [PET-CT], localizados no Hospital de Clínicas) e de Oncologia Clínica onde os doentes recebem o tratamento quimioterápico neoadjuvante e adjuvante quando necessário. Com essa estrutura, o Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto da FCM/UNICAMP é capaz de oferecer ao paciente com câncer de reto extraperitoneal um atendimento multidisciplinar centralizado que dispõe de todas as ferramentas necessárias para o tratamento do câncer de reto obedecendo as melhores recomendações internacionais. Durante o período de funcionamento do ambulatório, mais de 300 doentes portadores de câncer de reto foram atendidos e todos os dados clínicos, resultados de exames pré-operatórios, pós-operatórios, e de seguimento encontram-se armazenados em prontuário eletrônico especialmente idealizado para esse fim. Essa base de dados possibilita o seguimento desses doentes obedecendo aos protocolos recomendados pelos melhores Serviços Especializados em todo mundo. A possibilidade de acompanhar esses doentes em um ambulatório especializado, onde existe uma base de dados (prontuário eletrônico) alimentada prospectivamente permite analisar-se diferentes aspectos relacionados aos índices de cCR e pCR após a adoção de um protocolo de QRN. É possível que com a melhor sistematização do tratamento multidisciplinar e com o acompanhamento mais rigoroso o número de doentes com cCR e pCR possa ter-se modificado em relação ao estudo anteriormente publicado.

**DELINEAMENTO DA PESQUISA:** Trata-se de estudo clínico observacional, retrospectivo com base em arquivo de prontuários, que envolverá 300 indivíduos com idade de 18 anos ou mais, de ambos os sexos, pacientes portadores de câncer de reto e submetido a protocolo de QRN e acompanhado no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto Extraperitoneal do Gastrocentro da UNICAMP. **Objetivos:** Avaliar os índices de cCR e pCR nos doentes com câncer de reto extraperitoneal acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto Extra-peritoneal do Gastrocentro/UNICAMP e verificar se existe correlação entre variáveis clínicas e patológicas relacionadas ao grau de resposta à QRN. **Método:** Estudo observacional, retrospectivo, elaborado a

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

partir da consulta e transcrição de dados existentes em prontuários médicos de 300 doentes com câncer de reto submetido a protocolo de QRN e acompanhado no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto Extraperitoneal. Serão coletados os dados clínicos, exames laboratoriais, endoscópicos exames de imagem e do estudo histopatológico existentes no prontuário e relacionados ao intervalo de tempo entre o término da QRN e a cirurgia, presença de cCR e pCR. Os dados obtidos serão analisados estatisticamente considerando nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### MÉTODO:

**Aspectos éticos:** Esse estudo será iniciado após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas.

**Desenho do estudo:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, elaborado a partir da consulta e transcrição de dados existentes em prontuários médicos. Em nenhum momento será realizada qualquer tipo de intervenção (contato telefônico ou aplicação de questionários) com os sujeitos da pesquisa.

**Crítérios de inclusão:** Serão incluídos no presente estudo os dados clínicos e de exames laboratoriais, de imagem e anatomo-patológico de 300 doentes atendidos no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto do GASTROCENTRO/UNICAMP.

**Crítérios de exclusão:** Serão excluídos do presente estudo: • Menores de 18 anos • Populações de indivíduos vulneráveis (indígenas) • Portadores de câncer de reto localizados acima da reflexão peritoneal • Doentes que não foram submetidos ao protocolo de QRN • Doentes onde houve necessidade de suspensão do protocolo de QRN (toxicidade) • Doentes que não foram submetidos a tratamento cirúrgico no HC/UNICAMP • Doentes que perderam seguimento pós-operatório

**Metodologia da coleta de dados:** Após a aprovação do Comitê de Ética da UNICAMP, os dados clínicos e resultados de exames abaixo relacionados coletados antes e após o protocolo de QRN, serão transcritos em planilha para posterior análise estatística.

**Dados clínicos:** • Idade • Sexo • Raça • Tipo do protocolo de QRN utilizado • Data do início do protocolo de QRN • Data do final do protocolo de QRN • Intervalo entre o término do protocolo de QRN e a cirurgia

**Dados dos exames laboratoriais, endoscópicos e de imagem:** • Valores do antígeno carcinoembrionário [CEA] (antes e após QRN) • Valores do marcador tumoral Ca19.9 (antes e após QRN) • Dimensões do tumor (antes e após QRN) • Local de comprometimento (parede retal comprometida) • Altura do tumor em relação à margem anal (antes e após QRN) • Comprometimento de margens circunferenciais (antes e após QRN) • Grau de invasão da parede

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

retal [T] (antes e após QRN) • Presença de linfonodos aumentados [N] (antes e após QRN) • Grau de regressão tumoral

Dados do exame anátomo-patológico: • Tipo histológico (SOE ou mucinoso) • Dimensões do tumor • Grau de diferenciação • Profundidade de invasão na parede retal [T] • Número de linfonodos ressecados • Número de linfonodos comprometidos [N] • Razão de linfonodos comprometidos • Estadiamento TNM • Grau de regressão tumoral

Metodologia de análise de dados: Será feita a análise descritiva de dados obtidos dos prontuários.

Local de realização da pesquisa: GASTROCENTRO/UNICAMP.

Desfecho Primário: Resposta clínica e patológica completa

Desfecho Secundário: Grau de regressão tumoral Tipo de cirurgia realizada Complicações pós operatórias.

#### Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: Pacientes com câncer de reto extraperitoneal, submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante, apresentam resposta clínica e patológica completa melhor se prolongar o tempo entre a neoadjuvância e a cirurgia?

Objetivo primário: Avaliar os índices de cCR e pCR nos doentes com câncer de reto extra-peritoneal acompanhados no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto Extra-peritoneal do Gastrocentro/UNICAMP;

Objetivos secundários: Verificar se existe correlação entre o intervalo de tempo entre o término do protocolo de QRN e a realização da cirurgia nos índices de pCR. Analisar as variáveis clínicas e patológicas relacionadas ao grau de cCR e pCR em portadores de câncer de reto submetidos à QRN e seguidos no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto Extra-peritoneal do Gastrocentro/UNICAMP; Verificar se após a implantação do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto Extra-peritoneal do Gastrocentro/UNICAMP houve mudança nos índices de pCR em relação a dados anteriormente publicados;

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores informaram quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes da pesquisa que "Não há riscos".

Os pesquisadores informaram quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes da pesquisa que "Até a presente data, o número de doentes que apresentam cCR após a QRN não foi estudado pelo Grupo de Coloproctologia da FCM/UNICAMP. A constatação de que uma porcentagem de doentes com câncer de reto pode desenvolver após a QRN uma resposta favorável com redução das dimensões do tumor primário tamanho, diminuição da profundidade da

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

penetração do tumor na parede retal e, até mesmo, esterilização dos linfonodos mesorretais sugere que possa existir espaço para alternativas de preservação de órgãos, que incluem a excisão local de pequenos tumores residuais ou simples acompanhamento clínico”.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A EQUIPE DE PESQUISADORES citada na capa do projeto de pesquisa e na PB inclui NATÁLIA SAYURI MUKAI (Médica, Médica em Clínica Privada conforme CV Lattes, Pesquisadora responsável, Orientanda) e CARLOS AUGUSTO REAL MARTINEZ (Médico, Docente do Departamento de Cirurgia da FCM-UNICAMP, Orientador), RAYAMA MOREIRA SIQUEIRA (Médica, Médica Colaboradora Voluntária do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto do Gastrocentro/UNICAMP, Incluída em E1), AMANDA PEREIRA LIMA (Médica, Médica Residente (4º ano) do Grupo de Coloproctologia do HC/UNICAMPs, Incluída em E1), LÍLIAN VITAL PINHEIRO (Médica, Médica Colaboradora Voluntária do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto do Gastrocentro/UNICAMP, Incluída em E1), CLÁUDIA LUCIANA FRATTA (Graduada em Fisioterapia, Fisioterapeuta Colaboradora do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto do Gastrocentro/UNICAMP, Incluída em E1) e FELIPE OSORIO COSTA (Médico, Médico Oncologista do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto do Gastrocentro/UNICAMP, Incluído em E1).

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa não terá custo.

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público “Avaliação do grau de regressão tumoral em portadores de câncer de reto submetidos à radioquimioterapia neoadjuvante”.

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente do protocolo é a Gastrocentro da UNICAMP e não foi listada Instituição Coparticipante.

O cronograma proposto no projeto informa o início em agosto de 2018, em julho de 2021 (E1), o término em dezembro de 2022 e prevê 53 meses para conclusão da pesquisa, 50 meses adicionais solicitados em E1. O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa será iniciada em 10/10/2018, em 07/07/2021 (E1) e será concluída em 30/12/2022, em cerca de 53 meses, 50 meses adicionais solicitados em E1.

Necessidade de registro de Biorrepositório: A descrição da metodologia indica que não serão coletadas amostras biológicas para a realização da pesquisa e, portanto, não há necessidade de registro de biorrepositório.

Os pesquisadores solicitaram a dispensa do consentimento de acordo com a seguinte argumentação: “Solicita-se dispensa do termo de consentimento livre informado, pois trata-se de

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

estudo retrospectivo observacional em que a identificação dos pacientes será mantida em sigilo. Na planilha de dados do estudo, os pacientes serão identificados exclusivamente por meio de números". A dispensa da obtenção do consentimento foi autorizada na avaliação inicial do protocolo e não será novamente avaliada na solicitação de emenda E1.

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc), detalhado como "Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, elaborado a partir da consulta e transcrição de dados existentes em prontuários médicos. Em nenhum momento será realizada qualquer tipo de intervenção (contato telefônico ou aplicação de questionários) com os sujeitos da pesquisa. Serão incluídos no presente estudo os dados clínicos e de exames laboratoriais, de imagem e anatomo-patológico de 300 doentes atendidos no Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto do GASTROCENTRO/UNICAMP".

Em 02/06/2021 os PESQUISADORES SOLICITARAM EMENDA AO PROTOCOLO (E1) para inclusão de novos pesquisadores, sob a justificativa: "Serve a presente EMENDA, para solicitar ao Egrégio Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP a inclusão dos nomes de Rayama Moreira Siqueira, Felipe Osório Costa, Lillian Pinheiro, Cláudia Luciana Fratta e Amanda Pereira Lima, como pesquisadores colaboradores no Projeto de Pesquisa intitulado "Avaliação do grau de regressão tumoral em portadores de câncer de reto submetidos à radioquimioterapia neoadjuvante"- Esse Projeto, já foi anteriormente aprovado por esse Egrégio Comitê (CAAE: 97437418.5.0000.5404), e tem como Pesquisadora Responsável a Dra. Natália Sayuri Mukai. O Projeto está sendo realizado sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Augusto Real Martinez, Professor Associado do Departamento de Cirurgia da FCM/UNICAMP. Todos os dados já foram coletados e fazem parte de base dados (eletrônica) do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto do Gastrocentro/UNICAMP. Resultados parciais desse levantamento culminaram com a apresentação de trabalho em Congresso pela Dra. Natália S. Mukai. A solicitação para a inclusão da Rayama Moreira Siqueira, como pesquisadora colaboradora é que a mesma fará sua Dissertação de Mestrado, no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Cirurgia, a partir de dados clínicos e de exames de imagem, que já fazem parte da base de dados coletados no Projeto inicial (projeto principal acima discriminado) e que não foram utilizados. Os pesquisadores Felipe Osório Costa, Lillian Pinheiro, Cláudia Luciana Fratta e Amanda Pereira Lima, participam do projeto como profissionais da equipe do Ambulatório Multidisciplinar de Câncer de Reto, colaborando na orientação multidisciplinar, coleta e análise de dados. Cabe ainda informar que não serão feitas modificações no Projeto Originalmente aprovado ou realizadas quaisquer intervenções nos participantes da pesquisa. Para a realização da Dissertação de Mestrado da Dra. Rayama Moreira Siqueira, sob orientação do Prof.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

Dr. Carlos Augusto Real Martinez, serão apenas considerados os dados previamente coletados no projeto aprovado”.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos e blocos de informação utilizados para elaboração do parecer foram:

Registro do protocolo na Plataforma Brasil: Arquivo “PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1768327\_E1.pdf” de 07/07/2021.

Carta resposta ao parecer: Arquivo “CARTARESPOSTASASPENDENCIAS.pdf” de 07/07/2021.

Projeto de pesquisa: Arquivo “projetodetalhado.pdf”, de 07/07/2021.

Foram apresentados ainda outros 8 arquivos de versões anteriores do protocolo e que não foram avaliados para a elaboração deste parecer.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há mais pendências por resolver:

Pendência 1 (atendida em 07/07/2021)– Foram confirmadas ou informadas as formações profissionais e os vínculos institucionais dos pesquisadores, assim como a harmonização dos nomes na PB e na capa do projeto de pesquisa.

Pendência 2 (atendida em 07/07/2021)– Foi solicitada e justificada a extensão de 50 meses para a realização da pesquisa. Os cronogramas foram harmonizados no Projeto de pesquisa e na PB.

Pendência 3 (atendida em 07/07/2021)– Quanto ao trabalho de dissertação “Protocolo “Watch and wait” para pacientes com Adenocarcinoma de reto no Hospital de Clínicas – UNICAMP”, os pesquisadores informaram que se trata de revisão sistemática de literatura e, portanto, não inclui dados de pacientes/participantes coletados durante a pesquisa relativa a esta solicitação de emenda.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                            | Arquivo                               | Postagem               | Autor                | Situação |
|---|---------------------------------------|------------------------|----------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1768327_E1.pdf | 07/07/2021<br>16:57:42 |                      | Aceito   |
| Outros                                    | CARTARESPOSTASPENDENCIAS.pdf          | 07/07/2021<br>16:54:13 | Lilian Pinheiro      | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetodetalhado.pdf                  | 07/07/2021<br>16:52:50 | Lilian Pinheiro      | Aceito   |
| Outros                                    | emenda.pdf                            | 02/06/2021<br>18:08:15 | NATALIA SAYURI MUKAI | Aceito   |
| Outros                                    | natalia.pdf                           | 27/08/2018<br>10:25:35 | NATALIA SAYURI MUKAI | Aceito   |
| Cronograma                                | cronograma.pdf                        | 27/08/2018<br>10:12:01 | NATALIA SAYURI MUKAI | Aceito   |
| Outros                                    | vinculo.pdf                           | 15/08/2018<br>21:13:49 | NATALIA SAYURI MUKAI | Aceito   |

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.853.416

|   |             |                        |                         |        |
|---|-------------|------------------------|-------------------------|--------|
| Folha de Rosto  | rosto.pdf   | 10/08/2018<br>11:47:05 | NATALIA SAYURI<br>MUKAI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | tlce.pdf    | 09/08/2018<br>23:49:17 | NATALIA SAYURI<br>MUKAI | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | projeto.pdf | 09/08/2018<br>22:42:37 | NATALIA SAYURI<br>MUKAI | Aceito |
| Brochura Pesquisa   | reto.pdf    | 09/08/2018<br>22:33:22 | NATALIA SAYURI<br>MUKAI | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 16 de Julho de 2021

---

**Assinado por:**  
**jacks jorge junior**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br