

RENATA FOCKINK DOS ANJOS

**USO DA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT FDG-<sup>18</sup>F) NA  
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA PRECOCE (QUIMIOTERAPIA DE  
INDUÇÃO) NOS PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE  
CABEÇA E PESCOÇO**

BRASÍLIA

2015

RENATA FOCKINK DOS ANJOS

**USO DA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT FDG-<sup>18</sup>F) NA  
AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA PRECOCE (QUIMIOTERAPIA DE  
INDUÇÃO) NOS PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE  
CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Nilce Santos de Melo

BRASÍLIA  
2015

*À minha mãe, ao meu pai (in memoriam), ao meu marido e aos meus filhos por terem tornado tudo mais fácil na minha vida e por serem a base de tudo que eu consegui.*

## **Agradecimentos**

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Nilce Santos de Melo, minha orientadora, da qual me tornei admiradora, pela disposição, persistência, paciência e, principalmente, por não desistir da minha pessoa.

Ao Prof. Dr. André Ferreira Leite, que foi fundamental para o apoio e esclarecimentos.

Ao Prof. Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, pela colaboração em todos os momentos necessários disposição em ajudar e dando nos momentos de dificuldade.

Ao Dr. Dalton Alexandre dos Anjos, pela colaboração na análise dos dados e paciência.

À Dra. Flávia Freitas Rodrigues, amiga, comadre e colega de profissão, por me substituir todos os dias em que eu me ausentava do trabalho.

Ao HUB, principalmente a Divisão de Odontologia, Otorrino/CCP, CACON e Medicina Nuclear, que muito me ajudaram durante a pesquisa, no que diz respeito ao atendimento dos pacientes.

Aos funcionários do HUB, por todo o auxílio durante a pesquisa, sendo sempre muito profissionais e solícitos.

Aos pacientes que tornaram este trabalho possível, a minha gratidão.

*“Não importa o que se fez, só importa o que falta fazer. “*

*(Marie Curie)*

## Lista de Figuras

- FIGURA 1 – Paciente 3: PET1 (linha superior) e PET2 pós-quimioterapia de indução (linha inferior) mostrando redução volumétrica e metabólica da lesão tumoral.
- FIGURA 2 – Paciente 2: PET1 (linha superior) e PET2 pós-quimioterapia de indução (linha inferior) mostrando redução volumétrica e metabólica da lesão tumoral na análise visual.
- FIGURA 3 – Paciente 8. PET1 (coluna da direita) e PET2 (coluna da esquerda) Mostrando Resposta metabólica completa não sendo possível realizar a análise do MTV e TLG
- FIGURA 4 – Paciente 4: *Threshold* de 40%. PET1 cortes axiais de PET (coluna da esquerda) e fusão (coluna da direita) mostrando o VOI na lesão primária (linha superior) e em linfonodomegalia metastática à direita (linha inferior).
- FIGURA 5 – Paciente 4: PET2 (cortes axiais de fusão) mostrando resposta metabólica parcial da lesão primária

## Lista de Tabelas

- Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço
- Tabela 2 – Características das lesões analisadas e a sobrevida
- Tabela 3 – Mediana do tempo de sobrevida dos pacientes após o PET1.
- Tabela 4 – Estimativa do tempo de sobrevida do paciente após o PET1, segundo o grupo de avaliação clínica.
- Tabela 5 – Estimativa da probabilidade de sobrevida do paciente após o PET1, segundo o grupo de resposta clínica.
- Tabela 6 – Teste de comparação entre as estimativas de sobrevida dos grupos de resposta clínica.
- Tabela 7 – Média, Desvio-padrão, valores mínimo e máximo de  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$  dos exames PET1 e PET2 e seus respectivos deltas.
- Tabela 8 – Valores de  $SUV_{max}$  obtidos na análise dos tumores primários e linfonodos comprometidos nos estudos pré e pós quimioterapia de indução, a variação percentual do  $SUV_{max}$  ( $\Delta SUV_{max}$ ), a resposta de acordo com os critérios de EORTC e a sobrevida.
- Tabela 9 – Valores de  $MTV_{40\%}$  obtidos na análise dos tumores primários e linfonodos comprometidos nos estudos pré e pós quimioterapia de indução, a variação percentual do  $MTV_{40\%}$  ( $\Delta MTV_{40\%}$ ), a resposta de acordo com os critérios de EORTC e a sobrevida.
- Tabela 10 – Valores de  $MTV_{40\%}$  obtidos na análise dos tumores primários e linfonodos comprometidos nos estudos pré e pós quimioterapia de indução, a variação percentual do  $MTV_{40\%}$  ( $\Delta MTV_{40\%}$ ), a resposta de acordo com os critérios de EORTC e a sobrevida.
- Tabela 11 – Tabela ROC com os valores das áreas sob a curva (AUC) para os grupos de resposta  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$ .
- Tabela 12 – Regressão logística (logito) para  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$ .
- Tabela 13 – Razão de chances estimadas pelo logito para  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$ .
- Tabela 14 – Características dos estudos selecionados na revisão sistemática – dados ainda não publicados
- Tabela 15 – Dados dos estudos de PET-CT FDG-<sup>18</sup>F: Revisão sistemática – dados ainda não publicados

## **Lista de Gráficos**

Gráfico 1 – Sobrevida do paciente após o PET1, segundo o grupo.

Gráfico 2 – Curva ROC e estimativas das áreas sob a curva para os grupos de resposta  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$ .

Gráfico 3 – Distribuição percentual do Delta TLG 40

Gráfico 4 – Sobrevida dos pacientes após o PET2, segundo o grupo.

## Lista de abreviaturas e siglas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
EORTC	European Organization for Research and Treatment Cancer
FDG- <sup>18</sup> F	2-[Fluoro18]-2- deoxi-D-glicose (Fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18)
GE	General Eletric
GLUT	Proteínas transportadores de glicose
GTL	Glicólise total da lesão
Gy	Gray
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MBq	Megabecquerel
mCi	Milicurrie
MTV	<i>Metabolic Tumor Volume</i> ou volume metabólico tumoral
PET	<i>Positron emission tomography</i> ou Tomografia por emissão de pósitrons
PET1/PET2	<i>Positron emission tomography with computed tomography</i> basal e após quimioterapia de indução
PET-CT	<i>Positron emission tomography with computed tomography</i> ou Tomografia por emissão de pósitrons com tomografia computadorizada
QRT	Quimiorradioterapia
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
ROI	<i>Region of Interest</i> ou Região de Interesse
RM	Ressonância Magnética
SUV	<i>Standard Uptake Value</i> ou Valor de Captação Padronizada
SUV <sub>max</sub>	<i>Standard Uptake Value</i> máximo
SUV <sub>med</sub>	<i>Standard Uptake Value</i> médio
TC	Tomografia Computadorizada
TLG	<i>Total Lesion Glycolysis</i> ou glicólise total da lesão
TPF	Taxol, platina e fluorouracil (docetaxel, cisplatina e 5- fluorouracil)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VOI	<i>Volume of Interest</i> ou Volume de Interesse

## RESUMO

Pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço apresentam melhora na sobrevida com o diagnóstico correto da extensão tumoral e do estadiamento inicial. Atualmente, a avaliação da resposta terapêutica precoce dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço tem estado em evidência, sobretudo pela possibilidade de mudança de conduta e manejo adequado destes pacientes, com melhor custo-efetividade e redução da morbimortalidade. Neste cenário, a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F tem sido estudada com o intuito de avaliar a resposta terapêutica precoce após tratamento neoadjuvante (quimioterapia de indução) e/ou quimiorradioterapia definitiva. Tivemos como objetivo avaliar o valor preditivo da PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F após 1 ciclo de quimioterapia de indução (TPF) em pacientes com CEC de cabeça e pescoço. Foram incluídos, neste estudo prospectivo, 8 pacientes com diagnóstico recente de CEC de cabeça e pescoço em estágio avançado e sem tratamento prévio no período de outubro de 2010 e março de 2011. Todos os pacientes realizaram um exame basal (PET1) e outro imediatamente antes do segundo ciclo de quimioterapia de indução (PET2). Foi avaliada a resposta clínica e resposta metabólica tumoral precoces divididos em 2 grupos (grupo 0 = não respondedores; grupo 1 = respondedores) e comparadas com a sobrevida global. Foi possível analisar os parâmetros volumétricos através de regiões de interesse (ROI) e volumes de interesse (VOI) de todos os exames. Na tentativa de determinar qual o melhor parâmetro metabólico preditivo de resposta terapêutica, os valores SUVmax, SUVmed, MTV40, TLG40 foram analisados de acordo com os critérios do EORTC e comparados entre si. A análise da sobrevida mostra que os respondedores têm maior expectativa de vida do que os não respondedores. A curva ROC mostrou que nenhum dos parâmetros metabólicos apresentou desempenho significativo. Entretanto, a análise de regressão mostrou que o SUVmax pode ser considerado um fator preditivo de resposta terapêutica precoce com um  $p < 0.05$ . Concluímos que o SUVmax pode ser usado como preditivo de resposta terapêutica precoce. Contudo, estudos com amostras maiores são necessárias para confirmar este achado.

Palavras chaves (português): PET-CT FDG-<sup>18</sup>F; CEC cabeça e pescoço; quimioterapia de indução; SUVmax, resposta terapêutica precoce

#### **ABSTRACT**

Patients with head and neck squamous cell carcinoma (SCC) have improved survival with the diagnosis of tumor extension and initial staging. Currently, the evaluation of early therapeutic response of patients with head and neck SCC has been in evidence, especially the possibility of changing the management of these patients, with improved cost-effectiveness and reduced morbidity and mortality. In this scenario, the PET-CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG has been studied in order to evaluate early therapeutic response after neoadjuvant treatment (induction chemotherapy and / or chemoradiotherapy). We aimed to assess the predictive value of PET-CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG after first induction chemotherapy cycle (TPF) in patients with SCC of the head and neck. Eight patients with newly diagnosed CEC head and neck at an advanced stage and without prior treatment were included in this prospective study between October 2010 and March 2011. All patients underwent baseline scan (PET1) and another scan just before the second induction chemotherapy cycle (PET2). Patients were divided in 2 groups (group 0: non-responders; group 1: responders). The overall survival, clinical response and early tumor metabolic response were evaluated. The volumetric parameters were defining through regions of interest (ROI) and volumes of interest (VOI) for all scans (16) except one which presented a complete metabolic response. In an attempt to determine the best metabolic parameter predictive of therapeutic response, the SUVmax, SUVmed, MTV40, TLG40 were analyzed according to the criteria of the EORTC and compared to each other. The analysis of survival showed that responders have higher life expectancy than non-responders. The ROC curve showed that none of the metabolic parameters showed a significant performance. However, regression analysis showed the SUVmax might be considered a predictive factor of early therapeutic response with a  $p < 0.05$ . We conclude that the SUVmax can be used as predictive factor to early therapeutic response. However, further studies with larger samples are needed to confirm this finding.

Palavras chaves (inglês): FDG- $^{18}\text{F}$  PET-CT; HNSCC; induction chemotherapy; early therapeutic response

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>1</b>
1.1	Carcinoma de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco e etiologia	4
1.2	Estadiamento clínico	5
1.3	Fatores prognósticos	6
1.4	Diagnóstico por imagem	7
1.5	PET/CT-FDG- <sup>18</sup> F no carcinoma de cabeça e pescoço	8
1.6	Tratamento	9
1.7	Avaliação da Resposta Terapêutica	10
1.8	Avaliação da Resposta Terapêutica Precoce	12
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
2.1	Objetivos Gerais	15
2.2	Objetivos específicos	15
<b>3</b>	<b>MATERIAS E MÉTODOS</b>	<b>16</b>
3.1	Pacientes	16
3.2	Aspectos Éticos	16
3.3	Critérios de Inclusão	17
3.4	Critérios de Exclusão	17
3.5	PET-CT com FDG- <sup>18</sup> F	17
4.4.1	Análise Quantitativa	18
3.6	Tratamento: quimioterapia de indução	19
3.7	Análise Estatística	19
3.7.1	Análise de desempenho e Curva ROC	20
3.7.3	Análise de sobrevida	21
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>23</b>
4.1	Caracterização da amostra	23
4.2	Sobrevida	24
4.3	Resultados da PET-CT FDG- <sup>18</sup> F	28
4.4	Análises SUV, TLG e MTV	29
4.5	CURVA ROC	37
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>61</b>
8.1	ANEXO 1	61
8.2	ANEXO 2	62
8.3	ANEXO 3	63
8.4	ANEXO 4	65

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O câncer é resultante de um processo multifatorial que consiste em diversos estágios, caracterizando uma doença que requer o mais alto nível técnico de diagnóstico, estadiamento e tratamento realizado por diversos profissionais da área da saúde.

Atualmente a oncologia vivencia um novo paradigma, sobretudo no que se refere às informações funcionais obtidas através dos métodos de imagens baseados na fisiologia e no metabolismo tumoral. Não obstante, houve também mudanças na avaliação das tradicionais informações anatômicas e morfológicas obtidas a partir de métodos de imagens baseados na anatomia, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *positron emission tomography*) utilizando 2-[Fluoro18]-2- deoxi-D-glicose (FDG-<sup>18</sup>F) é um método de avaliação *in vivo* da atividade metabólica glicolítica e promoveu um importante e inegável avanço na área da oncologia na última década. A principal vantagem do acompanhamento de pacientes oncológicos com a PET é que as alterações metabólicas podem ser detectadas precocemente em relação às alterações estruturais, já que a avaliação através dos exames anatômicos (TC e RM) necessitam de número maior de células comprometidas e conseqüentemente maior tempo de evolução para detecção de alterações anatômico-estruturais. Sendo assim, a PET auxilia no diagnóstico de neoplasias, no estadiamento e re-estadiamento, na avaliação da resposta terapêutica e também na avaliação de recidiva tumoral de pacientes oncológicos, além de ser um exame de suma importância para a detecção da lesão primária em tumores metastáticos com primário desconhecido.

A constatação dos excelentes resultados da PET quanto à escolha do tratamento mais adequado para cada tipo de paciente, com conseqüente redução dos custos e melhora de qualidade de vida dos pacientes, contribuiu para a rápida disseminação desta tecnologia. Nos últimos anos, observou-se um aumento substancial no número de equipamentos instalados em vários países, principalmente nos mais desenvolvidos e em instituições com acesso a aceleradores de partículas (cíclotrons), que produzem os traçadores emissores de pósitrons utilizados na

realização de exames PET. No Brasil, a metodologia foi inicialmente introduzida em 1998 com gama-câmaras adaptadas aos radioisótopos emissores de pósitrons (híbridos), e a partir de 2003, com equipamentos PET dedicados que são aparelhos que utilizam detectores específicos para o emissor pósitron garantindo uma melhor resolução espacial e temporal, proporcionando imagens de excelente qualidade.

A PET é uma técnica tomográfica na qual são geradas imagens da distribuição do marcador radioativo (radiofármaco) no organismo. O radiofármaco mais utilizado na PET é a FDG marcada com Flúor-18 (2-[Fluoro18]-2-deoxi-D-glicose). A FDG é um análogo da glicose que permite uma avaliação não invasiva do metabolismo tumoral da glicose e, assim como a glicose, é transportada para o meio intracelular pelas proteínas transportadoras de glicose (GLUT). No meio intracelular, a FDG é fosforilada em FDG-6-P (FDG-6-fosfato) pela hexoquinase. No entanto, diferentemente da glicose que prossegue na via glicolítica ou na formação de glicogênio, a FDG-6-P permanece no meio intracelular proporcionalmente à taxa glicolítica, como um composto relativamente estável. A maioria das células tumorais apresenta um número aumentado das GLUTs e também das enzimas glicolíticas e, por isso, apresentam alta concentração de FDG quando comparadas às células normais (1, 2).

As imagens geradas pela PET não apresentam uma boa definição anatômica fazendo com que a correlação separada com métodos estruturais como a TC fosse essencial para a interpretação dos dados. Frente a isso, houve a busca por informações mais completas e precisas que determinou a integração das duas modalidades em um único sistema (3). Em meados dos anos 90, *Beyer e cols*, (4) desenvolveram o primeiro PET dedicado com TC integrada (PET-CT) representando uma evolução tecnológica de imagens combinadas. Os resultados obtidos com os primeiros pacientes avaliados em um protótipo de PET-CT na Universidade de Pittsburg em 1998 estimularam o interesse comercial em desenvolver este conceito (5, 6) e, desde então, houve uma rápida modernização dos equipamentos pelas mais variadas indústrias fabricantes de PET-CT.

A PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F é a modalidade de imagem funcional mais utilizada para a avaliação de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço. Em uma revisão de literatura recente (7), mostrou que o valor da PET-CT no manejo dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço está em evidência. Esta ferramenta é

capaz de mudar o estadiamento inicial, quando comparado com a modalidade de imagem convencional (TC e RM), selecionar terapias apropriadas, distinguir respondedores de não respondedores na avaliação da resposta terapêutica e prever a sobrevida (7). O alto valor preditivo negativo da PET-CT após tratamento pode ser usado para individualizar o regime de seguimento. A PET-CT possui um importante papel na detecção de primário oculto, tumores sincrônicos e metástases (7).

## **1.1 Carcinoma de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco e etiologia**

O câncer de cabeça e pescoço compreende um grupo de neoplasias com origem no epitélio do trato aerodigestivo superior como cavidade oral, faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe) e laringe. O tipo histológico mais comum é o carcinoma espinocelular (CEC) (8, 9) correspondendo a mais de 90% destes tumores e apresenta uma alta taxa de recorrência (10). O CEC representa cerca de 4 a 6% de todos os tumores malignos, dependendo da distribuição geográfica, o que o torna um dos dez tipos de cânceres mais incidentes em todo o mundo (11, 12). É responsável por muitas mortes e é a sexta causa geral de morte por câncer no mundo (13, 14).

Na última década, a incidência do câncer de cabeça e pescoço permanece relativamente estável, com uma redução na média de idade ao diagnóstico, provavelmente relacionada ao aumento da doença associada ao papilomavírus (HPV) (12, 15). A estimativa do câncer de cabeça e pescoço comumente é separada em câncer de cavidade oral e orofaringe e câncer de laringe. Segundo Torre e cols, (14) em 2012, cerca de 300.000 novos casos de câncer de cavidade oral e orofaringe com aproximadamente 145.000 óbitos foram registrados no mundo (14, 16). No mundo, o câncer de laringe é o segundo tipo de câncer do aparelho respiratório, sendo o mais comum entre os diversos tipos de câncer de cabeça e pescoço e a última estimativa mundial apontou a ocorrência de cerca de 160.000 casos novos/ano e por aproximadamente 83.000 mortes/ano (14, 16). Totalizando, mundialmente o câncer de cabeça e pescoço (laringe, cavidade oral e orofaringe) compreende cerca de 500.000 a 650.000 novos casos com aproximadamente 265.700 mil mortes no mundo todo (16, 17). No Brasil, em 2014, foram estimados 15.290 novos casos de câncer de cavidade oral e orofaringe e 6.870 casos novos de câncer de laringe, em geral ocupando a quinta e sétima posições, respectivamente, no total das neoplasias malignas em homens (16). A prevalência de câncer de boca no Brasil é de 2% de todos os tipos de carcinomas, uma das mais altas no mundo (18, 19).

Existe grande variabilidade na frequência da doença por regiões geográficas. As mais altas taxas de incidências foram observadas em populações da Melanésia, do Centro-Sul Asiático, da Europa Oriental, Central e Ocidental. Nas últimas décadas, observou um declínio dos casos deste tipo de câncer na Ásia, América do Norte, Austrália e sul e oeste da Europa (14, 16). No Brasil, as maiores prevalências foram observadas nas regiões Sudeste e Nordeste (16).

Este tipo de tumor ocorre mais comumente homens, embora um aumento nas mulheres tenha sido observado nos últimos anos, provavelmente como consequência de mudança nos hábitos de consumo de tabaco e álcool (20, 21). Os principais fatores de risco são o tabagismo e o etilismo (9, 12). Outros fatores, como dieta (baixo consumo de fibras e vegetais), precária higiene bucal e exposições ocupacionais (produtos químicos, pó de madeira, fuligem, poeira de carvão e vapores de tinta) também foram identificados como de risco para a ocorrência destes tumores (22-24). Alguns estudos (25, 26) têm mostrado a prevalência e influência do papilomavirus humano (HPV), principalmente pelo tipo 16, no aumento da incidência de cânceres de cabeça e pescoço, originados comumente da orofaringe e estes apresentam uma resposta distinta aos tratamentos quimioterápico e radioterápico (25).

Os pacientes com CEC apresentam baixas taxas de sobrevida e estes tumores caracterizam-se por lesões que, em geral, são agressivas e infiltrantes, muitas vezes com envolvimento de tecidos adjacentes e dos vasos linfáticos, produzindo metástases na região cervical (27) já no momento do diagnóstico.

## **1.2 Estadiamento clínico**

O estadiamento clínico pode ser definido como a melhor estimativa da extensão da doença, baseado nos resultados do exame físico, biópsia e exames de imagem, auxiliando nas decisões terapêuticas e na definição de um prognóstico para o paciente (28).

O sistema TNM é muito utilizado para descrever a extensão anatômica dos tumores malignos, tendo por base três componentes e segundo o UICC (29). A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença, também chamado estágio tumoral. O sistema é comparado a uma anotação taquigráfica para descrever a extensão clínica de um determinado tumor maligno. Em termos gerais, o estágio 0 indica carcinoma *in situ*; o estágio I indica invasão local inicial; estágio II – tumor primário limitado ou invasão linfática regional mínima; estágio III – tumor local extenso ou invasão linfática regional extensa; estágio IV – tumor localmente avançado e geralmente com presença de metástases à distância.

O estadiamento clínico fornece, portanto, as características fundamentais do carcinoma como: extensão local, disseminação regional e metástases à distância (30). A classificação clínica pré-tratamento é designada somente por TNM ou cTNM, que tem como base as evidências obtidas antes do tratamento. Tais evidências surgem do exame físico e outros exames relevantes. Existe também a classificação patológica (pTNM), a partir da análise da peça operatória. O pTNM aplica-se, obviamente, apenas aos casos operados e pode, ou não, coincidir com o cTNM (29).

### **1.3 Fatores prognósticos**

Alguns fatores são importantes para definir o prognóstico dos CEC, como a gradação histológica das lesões (31-33), o tamanho da lesão (34, 35) e até mesmo a consistência tumoral (35). No entanto, o estadiamento de linfadenopatia cervical é o principal fator para determinação do prognóstico destes pacientes (32, 36) e a falha no exame clínico em detectar metástases em linfonodos pode chegar a 40% (37, 38). Muitos pacientes com CEC da cabeça e pescoço são diagnosticados em estágios avançados (III ou IV) da doença, resultando em baixas taxas de sobrevida e maior dificuldade de tratamento, relacionados diretamente à presença de metástases cervicais (39). A sobrevida global em 5 anos para todos os estágios é de aproximadamente 60% (40), variando de 91% para o estágio I e menos de 4% para o estágio IV (36).

Pacientes portadores do vírus HPV apresentam melhores respostas à terapia, sobrevida global e progressão livre de doença quando comparados aos pacientes não portadores. Isso tem sido considerado um forte fator prognóstico independente (41).

#### **1.4 Diagnóstico por imagem**

Os exames complementares por imagem fornecem informações diagnósticas que muitas vezes estão ocultas ao exame clínico, mas podem apresentar altas taxas de falsos negativos e falsos positivos na detecção de metástases linfáticas cervicais (42). Os métodos volumétricos de exames por imagem, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a ultrassonografia (USG), oferecem uma visualização tridimensional das estruturas estudadas (43-45).

Dentre estes métodos de imagem, a TC e a RM são os mais utilizados no estadiamento clínico de tumores de cabeça e pescoço. Estes métodos fornecem informações sobre a extensão da lesão, infiltração de estruturas viscerais e vasculares adjacentes, além da demonstração de metástases em linfonodos, sobretudo a sua precisa localização, facilitando a determinação do tratamento e prognóstico (43, 44).

A TC é um dos principais métodos de diagnóstico por imagem utilizados na avaliação inicial do CEC de cabeça e pescoço, por ser capaz de detectar a localização, o tamanho do tumor, extensão para estruturas adjacentes, infiltração óssea e metástases em linfonodos cervicais (42, 43).

A ressonância magnética também demonstrou boa aplicação na avaliação de pacientes com CEC, embora com poucos estudos sobre a sua aplicação no diagnóstico de metástases cervicais (46, 47). A RM é um excelente exame para avaliação de lesões em tecidos moles, com alta resolução de imagem, não utiliza radiação ionizante e permite aquisição volumétrica da imagem, com reconstrução multiplanar, sem necessidade de reposicionamento do paciente (48). A RM é mais indicada em tumores com suspeição de infiltração perineural, cartilaginosa ou

invasão óssea detectada na TC e é comumente utilizada no monitoramento da resposta terapêutica (43)

### **1.5 PET/CT-FDG-<sup>18</sup>F no carcinoma de cabeça e pescoço**

O ponto crítico para o melhor tratamento dos pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço é o acesso ao diagnóstico correto da extensão tumoral e do estadiamento inicial. Assim, os sistemas de saúde podem disponibilizar tratamentos custo-efetivos adequados (49).

As modalidades de imagem convencionais para a avaliação destes pacientes como a TC e a RM são baseados nos critérios morfológicos e não permitem a informação da atividade da doença como a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F (49). Neste cenário, a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F tem sido usada para o estadiamento inicial e re-estadiamento do carcinoma de cabeça e pescoço, detecção de metástases, detecção de primário desconhecido com metástases cervicais (50), planejamento de radioterapia e acesso à resposta terapêutica (51-53), havendo, em todas as condições acima, a possibilidade de mudança de conduta (54).

Lonneux *et cols*, (54) realizaram um estudo prospectivo onde avaliaram o uso da PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F no estadiamento inicial do câncer de cabeça e pescoço e seu impacto na decisão terapêutica. Os autores encontraram discordância em relação ao estágio inicial em 43% dos casos. O uso da PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F implicou um aumento de 30% do estágio da doença e alterou o planejamento terapêutico em 13,7% dos pacientes (54).

A PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F possui a vantagem de combinar dados anatômicos e metabólicos, possuindo grande valor na anatomia complexa do pescoço onde há múltiplas estruturas normais com captação de intensidade variável de FDG-<sup>18</sup>F, tais como tecido linfoide, glândulas salivares e músculos (55).

Segundo Connell e *cols*, (56) a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F possui um alto impacto clínico quando realizado para avaliação de resposta terapêutica e follow-up. O acesso a resposta terapêutica com PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F apresenta uma boa acurácia em excluir doença locorregional residual e permite uma mudança de 37% na modalidade de tratamento ou intenção de tratamento. A avaliação pós-tratamento

com a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F permite o manejo seguro dos pacientes que serão acompanhados clinicamente dos indicados para intervenção cirúrgica (56).

De modo geral, a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F tem sugerido impacto positivo nos resultados de tratamento por oferecer, melhor definição da extensão da doença primária e metastática, conseqüentemente, um estadiamento mais acurado.

## 1.6 Tratamento

O tratamento preferencial do câncer de cabeça e pescoço consiste na ressecção do tumor primário e no esvaziamento cervical de acordo com o risco de metástases ocultas. Entretanto, a grande maioria dos pacientes apresentam um estadiamento inicial avançado ao diagnóstico, impossibilitando a ressecção cirúrgica como primeira opção terapêutica. Nos últimos anos, ocorreram avanços no tratamento cirúrgico do câncer de cabeça e pescoço associado ao desenvolvimento do tratamento por radioterapia, quimioterapia neoadjuvante (indução), quimioterapia ou quimiorradioterapia, dependendo do estágio clínico (57). Apesar da escolha do tratamento adequado, a recorrência local, regional ou à distância ocorre em mais de 50% dos pacientes durante os 2 primeiros anos após o tratamento (58) e as taxas de sobrevida destes pacientes apresentam resultados diferentes na literatura, inalteradas em alguns estudos (59, 60) porém com melhoras significativas em outros estudos (61).

Não houve diferença significativa no aumento da sobrevida dos pacientes com as diferentes formas de tratamento realizadas para tratamento das metástases, incluindo ressecção radical dos linfonodos, radioterapia e radioterapia associada à cirurgia (59). Outro estudo, uma meta-análise analisou 1.927 pacientes e foram verificadas melhoras nas taxas de sobrevida dos pacientes com a combinação de quimiorradioterapia e tratamento cirúrgico em pacientes com CEC da cavidade oral. No entanto, os autores enfatizaram a necessidade de novos estudos, dado o pequeno número de estudos prospectivos randomizados (61).

## 1.7 Avaliação da Resposta Terapêutica

Em oncologia clínica, a resposta tumoral é um conceito fundamental, mas talvez seja um dos menos compreendidos. A necessidade de se classificar os tumores considerando a boa resposta ou não à terapia é uma consequência direta da compreensão limitada da biologia tumoral. A resposta tumoral descreve o fenômeno no qual alguns pacientes se beneficiam de um tratamento particular, enquanto outros, apesar das características clínicas e histopatológicas aparentemente idênticas ou muito semelhantes, não. Portanto, existem diferenças biológicas relevantes entre estes tumores que ainda não são compreendidas e que só se manifestam quando tratamentos específicos são administrados. O acompanhamento da resposta à terapia é consequentemente crucial na oncologia clínica (62).

A evidência definitiva da eficácia terapêutica é a melhora dos sintomas clínicos e o aumento da sobrevida. Frente a isso, os métodos de imagem são uma alternativa mais precoce e mais objetiva normalmente utilizados para avaliar os efeitos da terapia. Atualmente os critérios de resposta são baseados principalmente nas alterações morfológicas das lesões, avaliadas pela TC ou outros métodos de imagem como a RM, considerados os métodos mais reprodutíveis na medida das lesões alvo (63).

O RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (63) é um algoritmo de avaliação de resposta pela TC que considera os dados de lesões mensuráveis na maior dimensão. Segundo Therasse e cols, as lesões alvo são avaliadas até 10 lesões no total, sendo o máximo de 5 lesões por órgão e consideradas mensuráveis com os seguintes critério de resposta:

- I. Resposta completa (desaparecimento das lesões alvos);
- II. Resposta parcial (redução  $\geq$  a 30% na somatória dos maiores diâmetros comparados com o primeiro exame);
- III. Progressão de doença (aumento  $>$  que 20% na somatória dos maiores diâmetros, usando como referência a menor somatória registrada, o aparecimento de uma ou mais lesões novas ou progressão inequívoca

de lesão não-alvo existente);

- IV. Doença estável (não se enquadra em progressão ou resposta). As lesões não-alvo não são mensuráveis e são avaliadas qualitativamente (presente ou ausente) .

Os critérios de resposta tumoral baseados em exames de caracterização morfológica foram aperfeiçoados por mais de 25 anos. No entanto, as limitações fundamentais persistem (63-65). Em 2008 surgiram questionamentos sobre a versão RECIST 1.0 e sugestões de que fosse feita uma nova revisão, agora denominada RECIST 1.1 (64). As principais mudanças propostas foram:

1. Reduzir o número máximo de lesões alvo (de 10 para 5) e lesões por órgão (de 5 para 2 na versão atual);
2. Linfonodo patológico se torna lesão alvo quando o menor eixo for  $\geq 1,5$  cm e este mesmo eixo pode ser incluído na somatória dos maiores eixos das outras lesões alvo;
3. Linfonodos que reduzirem para  $< 1,0$  cm no menor eixo será considerado normal;
4. Não é necessário a confirmação da resposta em estudos randomizados;
5. Progressão de Doença: além do aumento  $>$  que 20% na somatória dos maiores diâmetros, deve haver também um aumento absoluto de pelo menos 0,5 cm em alguma lesão.
6. Inclusão do PET-CT para detecção de novas lesões, mas não como avaliação de resposta terapêutica (64).

Contudo, a variabilidade inter-observador na aferição das dimensões das lesões tumorais é alta pelas dificuldades na determinação dos limites do tumor e dos tecidos circunjacentes (62). Além disso, a TC é imprecisa na diferenciação de tumor viável e tecido necrótico ou fibrose. Assim, a resposta pode ser subestimada à TC. Inversamente, se a resposta tumoral for expressiva, porém seguida de crescimento rápido, a TC pode superestimar os efeitos benéficos de um tratamento. Por fim, a TC é limitada na caracterização da resposta em tumores que não mudam de tamanho durante a terapia. Como a taxa de crescimento tumoral é muito variável, a ausência de modificações nas dimensões das lesões após algumas semanas de terapia pode

representar um efeito de drogas, mas também pode indicar um tumor de crescimento lento que não foi afetado pela terapia aplicada.

*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) é uma organização que publicou um consenso sobre o uso da PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F na avaliação da resposta terapêutica (66). Este estudo propôs a recomendação inicial para as medidas padronizadas e critérios de resposta nas alterações de captação do FDG-<sup>18</sup>F no acesso clínico e resposta subclínica, critérios estes utilizados até os dias atuais (66).

### **1.8 Avaliação da Resposta Terapêutica Precoce**

Achados precoces na mudança do metabolismo da glicose podem prever a resposta histopatológica pela PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F. Análise de resposta pode ser qualitativa (visual), ou semiquantitativa, usando os valores de captação padronizada (SUV – *standardized uptake value*). Neste caso, os valores do pixel máximo (SUV<sub>max</sub>) são os mais frequentemente utilizados (67).

O acesso precoce à resposta terapêutica pela PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F, realizado durante a terapia, está bem estabelecido em alguns tumores como no linfoma de Hodgkin (68) e recentemente proposto para outros tumores sólidos como um critério de modulação de resposta ou modificação do tratamento com alta acurácia para prever a resposta/regressão tumoral (69-72). Vários estudos mostraram que a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F pode ser um preditivo de resposta terapêutica precoce em pacientes com carcinoma de esôfago (69), estômago (70), pulmão (73) e ovário (74).

O monitoramento da resposta terapêutica, no contexto na quimioterapia neoadjuvante em pacientes com CEC de cabeça e pescoço através da PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F, pode auxiliar significativamente no manejo da terapia, distinguindo com acurácia os pacientes respondedores dos não respondedores, visando assim, reduzir a toxicidade, a resistência tumoral e evitando intervenções cirúrgicas desnecessárias (57). Nos respondedores, uma maior sobrevida livre de doença e uma sobrevida geral têm sido observada (57).

A avaliação precoce da resposta ao tratamento quimioterápico e/ou quimiorradioterápico já vem sendo proposta em pacientes com CEC de cabeça e pescoço há alguns anos. Kikuchi e cols (75) compararam 26 espécimes (16 lesões primárias e 11 linfonodos) com PET-CT FDG-<sup>18</sup>F e RM (RECIST) e dividiram os grupos em respondedores e não respondedores (resposta histopatológica). Os autores concluíram que o  $SUV_{max}$  pós-quimioterapia (AUC 0,89,  $P=0,003$ ) e a porcentagem de redução do  $SUV_{max}$  (AUC 0,97;  $P<0,001$ ) na PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F pode prever a resposta histopatológica após um único ciclo de quimioterapia neoadjuvante, com melhor acurácia que a RM. Quando foi usado o ponto de corte (*cut-off*) na porcentagem de redução do  $SUV_{max} \geq 55,5$ , os autores encontraram uma sensibilidade de 86%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo de 86% e negativo de 95%. (75)

Em outro estudo com 62 pacientes com CEC de cabeça e pescoço, Semrau e cols, (76) compararam a resposta endoscópica e a resposta metabólica precoce através da PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F. Os parâmetros de resposta usando a PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F foram a redução > de 20% no  $SUV_{max}$ , redução > de 50% no  $SUV_{max}$  ou o  $SUV_{max}$  pós-quimioterapia de indução ( $post-SUV_{max}$ )  $\leq 10$  e os autores concluíram que este último parâmetro foi o melhor preditivo de prognóstico a longo prazo. A correlação com a endoscopia mostrou que 98% dos respondedores também obtiveram resposta metabólica, enquanto apenas 50% dos não-respondedores mostraram resposta metabólica. (76)

Segundo Young e cols, (66) os critérios de resposta pela PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F de acordo com o EORTC são:

1. Progressão metabólica da doença: aumento > que 25% no  $SUV_{max}$  ou o aparecimento de nova lesão captante;
2. Doença estável: aumento < 25% ou diminuição < 15% no  $SUV_{max}$  ou aumento não visível na extensão de captação de FDG-<sup>18</sup>F (> 20% na maior dimensão);
3. Resposta metabólica parcial: redução entre 15 – 25% no  $SUV_{max}$  após o primeiro ciclo de quimioterapia e > 25% após mais de um ciclo de tratamento;
4. Resposta metabólica completa: captação indistinguível do tecido normal (radiação de fundo).

O uso da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F se encontra em amplo estudo para monitorar a resposta terapêutica durante o tratamento e quando realizada durante a terapia pode

detectar alterações metabólicas favoráveis ou desfavoráveis antes que mudanças anatômicas sejam evidentes, podendo determinar a mudança ou a manutenção da estratégia terapêutica. Portanto, com a necessidade de alternativas mais precisas para avaliação de resposta à terapia, a abordagem qualitativa e semiquantitativa da resposta baseada em critérios metabólicos apresentaram-se como uma alternativa bastante promissora.

O parâmetro mais utilizado na avaliação de resposta terapêutica precoce ainda é o  $SUV_{max}$ . Entretanto, outros parâmetros quantitativos volumétricos como o MTV (volume metabólico total) e o TLG (glicólise total da lesão) têm sido descritos na literatura (77), mas ainda precisam de mais estudos para ganhar ampla aceitação.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Gerais**

Avaliar a resposta à quimioterapia de indução (após o primeiro ciclo) em pacientes com CEC de cabeça e pescoço, estágio clínico III e IV, por meio da PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F, vinculado com a sobrevida global.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Identificar parâmetros quantitativos através do PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F que tenham utilidade como indicadores prognósticos.
- Testar se os parâmetros quantitativos derivados do PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F podem também ser utilizados como preditivos de resposta à terapia neoadjuvante.

### **3 MATERIAS E MÉTODOS**

#### **3.1 Pacientes**

Pacientes atendidos no Centro de Câncer Bucal (CCB) da Divisão de Odontologia e no Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) do Hospital Universitário de Brasília- HUB/UnB no período de outubro de 2010 a março de 2011, com diagnóstico microscópico de CEC de cabeça e pescoço foram incluídos neste estudo. No total foram avaliados 8 pacientes com diagnóstico de CEC de cabeça e pescoço, anualmente atendidos no HUB/UnB entre 2010 e 2011, elegíveis para o estudo e que concordaram em participar do projeto de pesquisa. A maior dificuldade na elegibilidade dos pacientes em participar do estudo é o estágio avançado, muitos apresentando metástases à distância ao diagnóstico. Outra dificuldade foi o acesso ao tratamento no período necessário para a análise dos dados. Dos oito pacientes, 6 apresentavam estágio clínico T3/T4 e dois estágios T2, que foram incluídos no estudo pela indisponibilidade de realização do tratamento cirúrgico preconizado ou a radioterapia definitiva.

Após o diagnóstico inicial, os pacientes realizaram o primeiro PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F com recursos da FAP/DF (ANEXO 1). Estes exames foram realizados sem ônus para o HUB ou para o paciente.

O tratamento quimioterápico (quimioterapia de indução) foi realizado no CACON e seguiu o protocolo específico deste centro.

#### **3.2 Aspectos Éticos**

O presente trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – UnB em 2010 (projeto nº 084/10 FR 343977). (ANEXO 2)

### 3.3 Critérios de Inclusão

- Pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, sem tratamento prévio, que não tinham indicação de tratamento cirúrgico;
- Estar de acordo com a pesquisa e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 3)

### 3.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes menores de 18 anos;
- Gestantes;
- Pacientes com câncer sincrônico ou outros tumores de via aerodigestiva superior;
- Pacientes com doenças que contra-indiquem a utilização do contraste iodado usado na tomografia computadorizada do PET-CT FDG-<sup>18</sup>F (insuficiência renal crônica e mieloma múltiplo ou alergia);
- Diabetes mellitus descompensada (glicemia maior que 200mg/dl) pois o radiofármaco (FDG-<sup>18</sup>F) usado no exame em questão é uma análogo da glicose, competindo com a glicose endógena do paciente e reduzindo a sensibilidade e a especificidade do método;

### 3.5 PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F

Foram realizados dois exames de PET-CT FDG-<sup>18</sup>F em cada paciente, sendo um antes do início do tratamento quimioterápico e o outro imediatamente antes do segundo ciclo da quimioterapia de indução. Os exames foram realizados em aparelho PET dedicado acoplado à tomógrafo espiral *multislice* de 16 cortes

(Discovery STE, GE Healthacare, EUA, 2006). Foram obtidas imagens tomográficas da base do crânio à raiz das coxas 60 minutos após a administração intravenosa de 296 – 444 MBq (8 – 12mCi) de FDG-<sup>18</sup>F. Também foi realizada aquisição tomográfica dedicada do pescoço, esta com administração do meio de contraste radiográfico iodado não-iônico (Iopamiron 300, Schering AG, São Paulo, Brasil), para melhor caracterização e diferenciação das estruturas desta região. Os pacientes estavam em jejum de pelo menos 4 horas e foi realizado o controle glicêmico através de glicemia capilar.

A análise das imagens foi realizada por dois médicos nucleares com ampla experiência na interpretação de estudos de PET-CT FDG-<sup>18</sup>F, sendo um com formação também em radiologia.

#### *4.4.1 Análise Quantitativa*

A análise quantitativa testou os seguintes parâmetros derivados da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F:

- SUV máximo (valor de captação padronizada normalizado pelo peso)
- $\Delta$  SUV máximo (variação do SUV máximo entre PET1 e PET2)
- SUV médio (valor de captação padronizada normalizado pelo peso)
- $\Delta$  SUV médio (variação do SUV médio entre PET1 e PET2)
- MTV (volume metabólico total - MTV)
- $\Delta$  MTV (variação do VM entre PET1 e PET2)
- TLG (glicólise total na lesão)
- $\Delta$  TLG (variação do TLG entre PET1 e PET2).

O cálculo dos valores de SUV máximo foi feito automaticamente pelo software de análise de imagens PET-CT (AW Workstation ver. 6.2, Volume Share, GE Healthcare, Estados Unidos da América) a partir do pixel máximo dentro do volume de interesse (VOI) desenhado pelo interpretador, em forma de cubo, ao redor da lesão alvo, expresso em g/ml.

Para se determinar o MTV, o mesmo VOI desenhado pelo médico nuclear ao redor do tumor ou linfonodo foi utilizado. Através da técnica de isocontorno, um VOI

irregular foi desenhado automaticamente pelo software no interior do VOI cúbico desenhado pelo médico nuclear.

O cálculo do MTV e do SUV médio foi realizado utilizando a técnica descrita por Lee e colaboradores (67), expresso em  $\text{cm}^3$ . Para o cálculo do MTV foi considerado um nível de corte (*threshold*) de 40% do  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . Assim, todos os pixels no interior do VOI cujo valor fosse igual ou até 40% menor que o  $\text{SUV}_{\text{max}}$  era incorporado para o cálculo do volume metabólico.

O cálculo da TLG foi realizado multiplicando-se o SUV médio pelo MTV, conforme descrito por Akhurst e colaboradores (78), expresso em  $\text{g/ml} \times \text{mm}^3$ .

### **3.6 Tratamento: quimioterapia de indução**

Os pacientes foram submetidos à quimioterapia de indução pelo regime TPF (PCF) que consiste nas seguintes drogas: docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil administrados por via endovenosa no 1º e 2º dias, e infusão contínua do 2º ao 6º dias, respectivamente. O regime de quimioterapia de indução consiste por 3 ciclos a cada 21 dias. Os pacientes foram submetidos a protocolo específico de tratamento deste tipo de câncer usado pelo CACON, conforme Hitt e *cols*, (79).

#### **4.6.1. Acompanhamento após a quimioterapia de indução**

Os pacientes foram avaliados clinicamente pelo médico assistente e classificados em progressão clínica, resposta parcial e resposta completa através do exame clínico. Após o término do tratamento de quimioterapia de indução, os pacientes seguiram protocolo do CACON para CEC de cabeça e pescoço e o resultado da PET-CT não foi considerado para mudança de conduta. O término de seguimento (*follow up*) foi em dezembro de 2014.

### **3.7 Análise Estatística**

As análises realizadas buscam avaliar o tempo de sobrevida do paciente após iniciado o primeiro ciclo do tratamento, considerando a data inicial coincidente com a do PET1. Além disso, os exames realizados durante o 1º e 2º ciclos do tratamento (quimioterapia de indução) foram avaliados quanto à performance e eficácia do

tratamento. Foram realizadas previamente três análises independentes. Assim, o primeiro item apresentado são as estimativas do tempo mediano e da probabilidade de sobrevida dos pacientes. Em seguida uma avaliação de desempenho entre os parâmetros  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$  foi realizada com ajuda da curva ROC. A terceira análise apresenta uma regressão logística realizada para os quatro parâmetros considerando os seus efeitos e relação com a resposta clínica.

### 3.7.1 Análise de desempenho e Curva ROC

Visa identificar se algum dos quatro parâmetros dos exames ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$ ) se destaca frente aos demais na predição da resposta clínica, isto é, identificar se algum dos exames é capaz de prever a eficácia do tratamento ainda no início a fim de evitar aumento da toxicidade no paciente e otimizar os recursos disponíveis.

Assim, para padronizar a forma de comparação do desempenho dos parâmetros na predição da resposta clínica, os deltas ( $\Delta$ ) foram calculados seguindo o modelo abaixo, segundo parâmetros do EORTC (Young 1999), a saber:

$$\Delta SUV_{max} = \frac{(SUV_{max_{PET1}} - SUV_{max_{PET2}})}{SUV_{max_{PET1}}}$$

Os resultado para os  $\Delta SUV_{max}$  e para os demais parâmetros foram classificados da seguinte forma:

- Resposta metabólica completa =  $\Delta SUV_{max}$  (captação indistinguível do tecido normal (radiação de fundo))
- Resposta metabólica parcial =  $\Delta SUV_{max} > 25\%$ ;
- Doença estável =  $\Delta SUV_{max} < - 25\%$  to  $> +25\%$
- Progressão de doença =  $\Delta SUV_{max} \geq + 25\%$ 
  - Não respondedores = Grupo 0: Doença estável ou Progressão de Doença
  - Respondedores = Grupo 1: Resposta Parcial ou Completa.

## Curva ROC

A Curva ROC é comumente utilizada para avaliar desempenhos de indicadores que possuam um "padrão-ouro" ou um perfil próximo que permita seu uso como modelo. A curva ROC foi usada como teste de significância estatística entre os diferentes parâmetros e a acurácia é medida pela área sobre a curva (AUC) onde os parâmetros ou testes diagnósticos são classificados da seguinte forma:

Regras gerais para AUC - Hosmer-Lemeshow	
AUC = 0.5	Sem discriminação (ou seja, o mesmo que jogar uma moeda para o alto)
$0.7 \leq \text{AUC} < 0.8$	Discriminação aceitável
$0.8 \leq \text{AUC} < 0.9$	Discriminação excelente
AUC $\geq 0.9$	Discriminação fora de série (mas, extremamente rara)

### 3.7.2 Análise de regressão

Baseado nas avaliações da curva ROC, além de todos os indicadores analisados até o momento, todos os deltas foram avaliados como covariáveis da classificação da resposta clínica, isto é, os grupos 0 e 1 dos parâmetros foram avaliados quanto a sua capacidade de determinar o grupo de resposta clínica das lesões. As informações disponíveis para a avaliação de que quatro parâmetros possam ser preditivos de resposta ao tratamento de CEC de Cabeça e Pescoço possuem dados categóricos, isto é, as informações de interesse são qualitativas e foram comparadas segundo os grupos de resposta clínica (Grupo 1 = Respondedores e Grupo 0 = Não Respondedores).

Para este caso, o uso de um modelo linear generalizado (MLG) mostrou-se adequado, e o modelo logístico com função de ligação logito (ou logit) foi utilizado.

Para todos os testes estatísticos realizados, foi considerado um nível de significância de 95%. As análises estatísticas deste trabalho foram realizadas com auxílio do programa SPSS versão 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Estados Unidos da América).

### 3.7.3 Análise de sobrevida

A análise de sobrevida é uma técnica estatística aplicada onde há o acompanhamento de pacientes por um determinado período e é avaliado o quadro da doença (progressão, recidiva, entre outros) segundo os fatores de influência,

denominados covariáveis. A principal característica da análise de sobrevida é o estudo longitudinal com presença de censura, suavizando os efeitos temporais e levando em consideração as informações que foram interrompidas ou não captadas por alguma razão que não os presentes nos escopos dos estudos, como por exemplo, falecimento por causa distinta da doença que o paciente foi tratado, ou não ocorrência do evento durante o período do estudo. Esse tipo de análise visa à comparação e/ou identificação da velocidade que a população, em estudo, desenvolve determinado evento, enquanto a análise estatística “clássica”, normalmente, avalia os percentuais de ocorrência. Ressalta-se, ainda, que o tempo de sobrevida não significa que seja o tempo até a morte, mas sim o tempo até a ocorrência do evento ou determinação para a interrupção do acompanhamento (data estabelecida).

Para a análise de sobrevida foi utilizado o método Kaplan-Meyer onde a sobrevida global foi escolhida como ponto final para avaliação de prognóstico.

Com o intuito de padronizar as classificações da Resposta Clínica com as dos exames realizados ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$ ) os grupos foram definidos para todas as análises da seguinte forma:

- Grupo 0 (Não respondedores): Doença Progressiva (DP) e Doença estável (DE).
- Grupo 1 (Respondedores): Resposta Parcial (RP) ou Resposta Completa (RC).

Para avaliar se os dois grupos são distintos entre si (respondedores e não respondedores), uma generalização do teste de Wilcoxon, um teste estatístico não paramétrico, foi utilizado. O teste de Wilcoxon é baseado em comparações de postos (ranks) dos valores dos grupos, o teste de Breslow é apropriado para amostras pequenas.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Caracterização da amostra

No total foram avaliados oito pacientes com diagnóstico de CEC de cabeça e pescoço, atendidos no HUB/UnB no ano de 2010 a 2011 e elegíveis para o estudo. O acompanhamento da sobrevida foi finalizado em dezembro de 2014. Destes, sete eram do gênero masculino e um do gênero feminino, com idades entre 31 e 62 (média de 46,7 anos). Dos oito pacientes, quatro apresentavam CEC de laringe e quatro de assoalho da boca. Apenas um paciente não era fumante e dois não eram etilistas. A tabela 1 apresenta um resumo das características clínicas dos pacientes.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço

Casos	Idade	Gênero	Tabaco/Álcool	TNM Clínico	Sítio Primário	Resposta Clínica
1	59	M	Sim/Sim	T4b N2c M0	CEC laringe (pouco dif.)	Progressão
2	49	M	Sim/Não	T3 N2 M0	CEC laringe (grau mod.)	Progressão
3	39	M	Sim/Sim	T4b N0 M0	CEC assoalho/base (mod. Dif)	Parcial
4	50	M	Sim/Sim	T4b N0 M0	CEC assoalho (bem dif.)	Parcial
5	45	M	Não/Sim	T4 N2c M0	CEC assoalho (bem dif.)	Parcial
6	31	M	Sim/Sim	T3c N3 M0	CEC laringe (bem dif.)	Parcial
7	62	F	Sim/Não	T2 N3 M0	CEC laringe (pouco dif.)	Completa
8	39	M	Sim/Sim	T2 N1 M0	CEC assoalho (bem dif.)	Completa

Dos oito pacientes analisados, cinco foram a óbito até dezembro de 2014, quatro devido às complicações decorrentes da doença de base e 1 devido à outras causas (AVC – acidente vascular cerebral) não relacionado à doença de base. Os três pacientes vivos (pacientes 5, 6 e 8) após a data preconizada para término do acompanhamento, apresentavam o mesmo grau de diferenciação tumoral, mas estágios clínicos distintos. Não temos dados sobre a positividade do HPV, o que poderia explicar a ocorrência do CEC de cabeça e pescoço em pacientes mais jovens (pacientes 3 e 6).

A tabela 2 mostram características das lesões analisadas e a sobrevida.

Tabela 2 - Características das lesões analisadas e a sobrevida – dados brutos

Lesão	Paciente e LN	PET1				PET2				Sobrevida (meses)
		SUVmax	SUVmed40	MTV40	TLG40	SUVmax	SUVmed40	MTV40	TLG40	
1	P (1)	15,8	9,5	46,35	438792,7	15,2	9,4	21,22	199856,9	4,6
2	LN (1)	7	4	4,4	17516	9,7	5,5	5,67	31031	
3	LN (2)	13	6,8	33,84	231781	16,8	10,1	38,04	383634,5	
4	P (2)	28,6	17,3	64,35	1110031,4	18,6	12,1	35,21	425434,6	5,7
5	LN (3)	14,8	9	12,13	108675,2	4,4	2,5	16,33	4142,8	
6	LN (4)	3,4	2	1,76	3449	0	0	0	0	
7	P (3)	19,7	12,4	14,47	179951,2	13,8	7,9	14,86	117663,5	5,8
8	LN (5)	5,2	2,9	20,05	58362,4	4,5	2,4	11,44	27793,6	
9	P (4)	35,8	20,3	147	2983607,1	22,2	12,2	55,94	679951,1	25,0
10	LN (6)	12,8	7,4	7,53	55702,7	9,3	5,9	13,01	76620,9	
11	P (5)	18,1	11,5	44,11	505624,1	14,5	9	25,82	233417	40,1
12	LN (7)	3,8	2,1	17,7	36795,3	3,4	2	14,38	28652,3	
13	LN (8)	14,8	10	4,99	50065,6	3,5	2,2	11,34	24881,2	
14	LN (9)	3,6	2,4	1,96	4680,2	3,2	2	3,03	6097	
15	P (6)	37	22	6,36	139578,9	10,4	6,4	3,42	211885,3	49,3
16	LN (10)	27,7	17,3	7,82	135556,8	12,5	7,2	3,33	23860,6	
17	LN (11)	26,7	17,6	2,54	44636,7	8	4,9	1,86	9031,9	
18	LN (12)	23,1	14,8	2,84	41924,3	9,9	6,3	1,56	9779,8	
19	P (7)	9,1	5,6	3,81	21385,4	0	0	0	0	49,3
20	LN (13)	6,5	3,8	2,84	10875,1	0	0	0	0	
21	LN (14)	16,5	10,2	66,31	675772,8	4	2,2	13,4	29508,4	
22	P (8)	9,7	5,8	4,4	25467,1	0	0	0	0	50,3

Legenda: PET1, PET basal; PET2, PET pós-quimioterapia de indução; SUVmax, *standard uptake value* máximo; SUVmed, *standard uptake value* médio; MTV40, *metabolic tumor volume 40% do SUVmax*; TLG40, *Total Lesion Glycolysis 40% do SUVmax*

## 4.2 Sobrevida

As estimativas do tempo de sobrevida dos oito pacientes foram obtidas a partir do cálculo da mediana considerando o estimador de Kaplan-Meier, calculado entre a data do PET1 e a última data de acompanhamento (31/12/2014) ou data de óbito.

É importante salientar que nenhum dos paciente abandonou o tratamento ou deixou de ser acompanhado. Assim o fator exclusivo para o encerramento do acompanhamento foi o óbito ocorrido antes da data predeterminada para a finalização do monitoramento. Dessa forma, dois tipos de censuras são encontrados

nas estimativas apresentadas: Censura aleatória e Censura a Direita (Tipo I) - ANEXO 4.

Houve uma censura do tipo aleatória devido ao falecimento por Acidente Vascular Cerebral (AVC) e três censuras do Tipo I.

A Tabela 3 apresenta a mediana para o tempo de sobrevida do paciente após a realização do PET1 e conseqüentemente do primeiro ciclo do tratamento quimioterápico. É possível observar que a expectativa de sobrevida dos pacientes após o início do tratamento é superior a 40 meses. Cabe uma pequena ressalva de que existe uma variação elevada em relação ao desvio padrão e os limites do intervalo confiança, justificada pelo baixo número de pacientes.

Tabela 3 – Mediana do tempo de sobrevida dos pacientes após o PET1.

Estimativa	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%	
		Limite Inferior	Limite Superior
40,167	19,81	1,331	79,002

Como um dos objetivos dessa análise foi verificar a diferença dos pacientes que tiveram Resposta Clínica Positiva (Recuperação Completa e Recuperação Parcial) e Resposta Clínica Negativa (Progressão da Doença), esses dois grupos foram separados e tiveram as estimativas anteriores refeitas, dessa vez considerando a diferença entre as Respostas Clínicas.

Assim a Tabela 4 apresenta a mediana de sobrevida, se diferenciando da Tabela 3 apenas na separação das estimativas segundo o Grupo da Resposta Clínica.

Tabela 4 - Estimativa do tempo de sobrevida do paciente após o PET1, segundo o grupo de avaliação clínica.

GRUPO	Mediana			
	Estimativa	Desvio padrão	Intervalo de confiança de 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
<b>0</b>	5,80	.	.	.
<b>1</b>	40,17	14,86	11,04	69,29

Na tabela 4 é possível observar que a expectativa de sobrevida de todos os pacientes é determinada pelo grupo 1, isto porque a mediana é uma medida de posição, e como a população de pacientes deste estudo é reduzida, o grupo que possui maior quantidade de elementos também possui maior chances de definir a expectativa de vida, o que coincide com as teorias de probabilidade, garantindo, portanto, maior fidedignidade às análises independentemente do tamanho da amostra. Os cuidados que esses resultados exigem estão mais relacionados à variabilidade, pois um desvio padrão elevado implica em um intervalo de confiança grande que, por sua vez, implica em baixa qualidade para extrapolação dos dados. Assim, os resultados aqui apresentados devem ser tratados com restrições para evitar erros de interpretação e extrapolação equivocada.

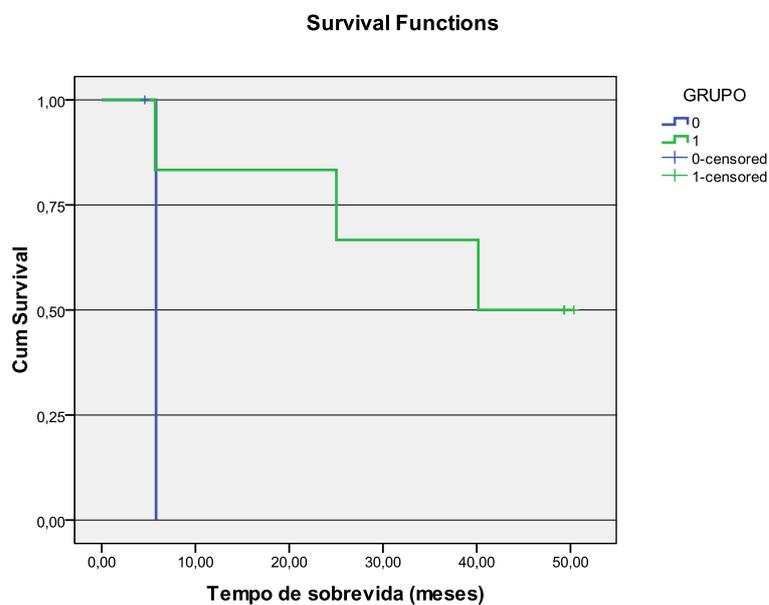
Analisando os resultados da Tabela 5, observa-se que a probabilidade de sobreviver além do tempo mediano aumenta e é igual a 50% no grupo 1, o que indica que os respondedores tem maior expectativa de vida do que os não respondedores.

Tabela 5 - Estimativa da probabilidade de sobrevida do paciente após o PET Basal, segundo o grupo de resposta clínica.

GRUPO	Períodos	Tempo (meses)	Censura	Proporção acumulada de sobrevida	
				Estimativa	Desvio padrão
0	1	5,800	0	,000	,000
1	1	5,700	0	,833	,152
	2	25,033	0	,667	,192
	3	40,167	0	,500	,204
	4	49,300	1	.	.
	5	49,367	1	.	.
	6	50,367	1	.	.

O Gráfico 1, mostra que a curva dos não respondedores (azul) que apresenta uma queda acentuada para a probabilidade igual a zero devido a presença de apenas 2 pacientes, sendo que o primeiro sobreviveu 4,6 meses, falecendo de AVC e tornando-se uma Censura para os dados de sobrevida, razão pela qual a Tabela 5 não apresenta probabilidade de sobrevida além de 5,8 meses.

Gráfico 1 - Sobrevida do paciente após o PET1, segundo o grupo.



A Tabela 6 confirma a hipótese de que os grupos são diferentes, e é possível afirmar que a resposta clínica ao tratamento amplia significativamente a expectativa de sobrevida do paciente.

Tabela 6 - Teste de comparação entre a sobrevida dos grupos de resposta clínica.

Comparação geral			
Teste	Chi-Square	df	Sig.
<b>Breslow (Generalized Wilcoxon)</b>	1,455	1	,228

### 4.3 Resultados da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F

Todos os pacientes realizaram os dois exames (PET1 e PET2) com protocolos semelhantes no período de outubro de 2010 e março de 2011. O intervalo entre os exames variou de 24 a 59 dias (média de 34,12). Foi possível analisar os parâmetros volumétricos através de ROI e VOI de todos os exames (16 exames) exceto de um exame que apresentou resposta metabólica completa. As figuras 1 e 2 mostram a redução metabólica e volumétrica na análise visual.

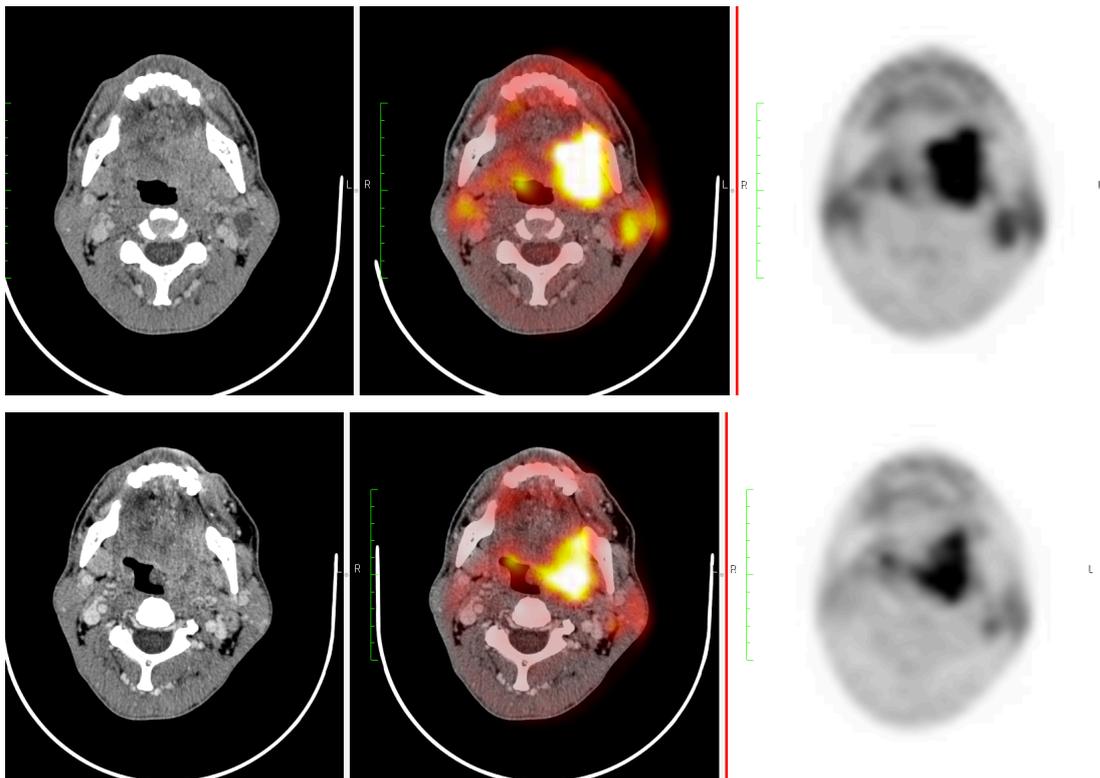


Figura 1. Paciente 3: PET1 (linha superior) e PET2 pós-quimioterapia de indução (linha inferior) mostrando redução volumétrica e metabólica da lesão tumoral. Cortes axiais do pescoço de TC com contraste iodado (coluna da direita), fusão (coluna do meio) e PET (coluna da esquerda).

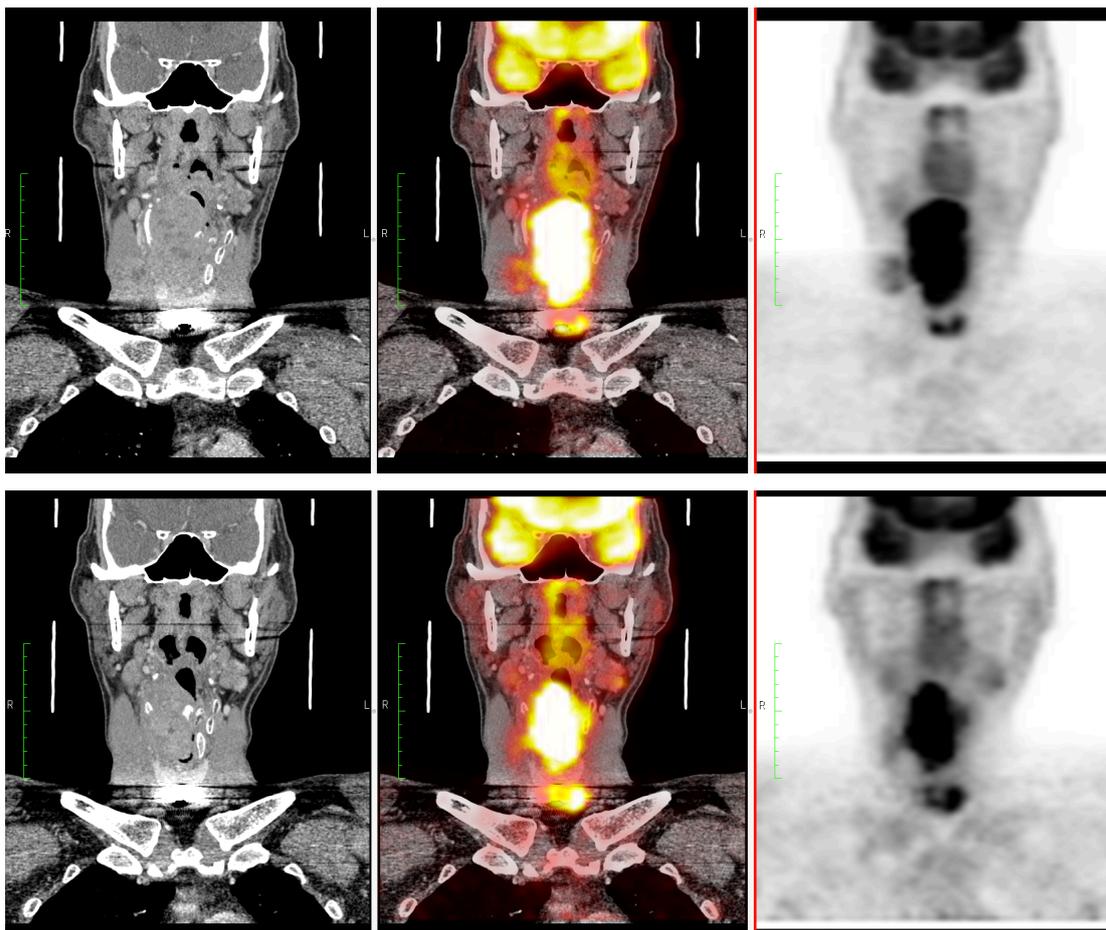


Figura 2. Paciente 2: PET1 (linha superior) e PET2 pós-quimioterapia de indução (linha inferior) mostrando redução volumétrica e metabólica da lesão tumoral na análise visual. Cortes coronais do pescoço TC com contraste iodado (coluna esquerda), fusão (coluna meio) e PET (coluna direita).

#### 4.4 Análises SUV, TLG e MTV

Durante o processamento e análise das imagens, foram testados vários *thresholds* para análise do TLG e MTV e escolhido 40% do SUV máximo, pois foi o que melhor delimitou a área de captação das regiões de interesse nos dois estudos, PET1 e PET2. A média do  $SUV_{max}$  foi de 16,03 (SD +- 10,17) e 8,36 (SD+- 6,59) no PET1 e PET2, respectivamente. A média valores de  $\Delta SUV_{max}$ ,  $\Delta MTV-40\%$  e  $\Delta TLG-40\%$ , foi 45,34% (SD+-39,94%), 26,67% (SD+-59,66%) e 44,32% (SD+-57,24%), respectivamente.

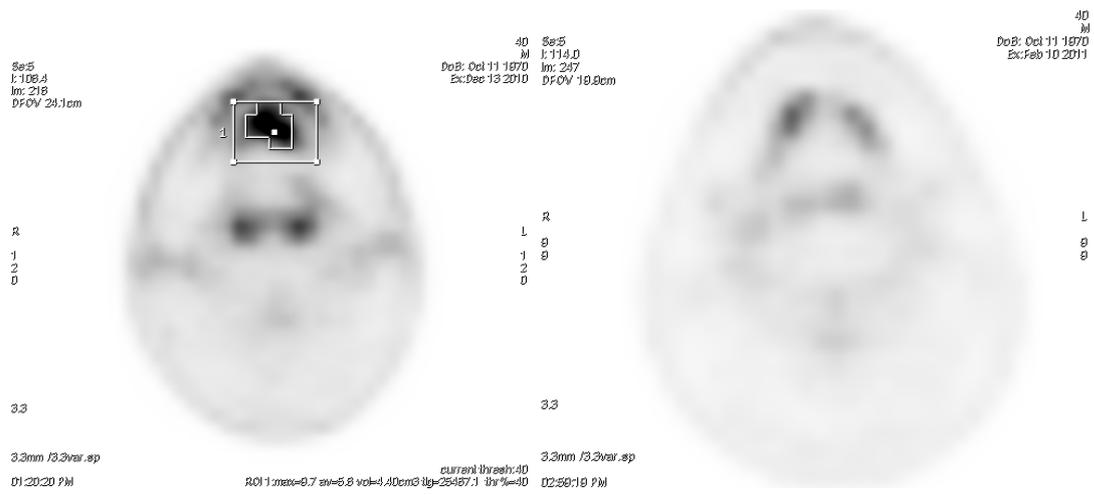


Figura 3 - Paciente 8. PET1 (coluna da direita) e PET2 (coluna da esquerda) mostrando Resposta metabólica completa não sendo possível realizar a análise do MTV e TLG; *threshold* de 40%; Cortes axiais das imagens de PET

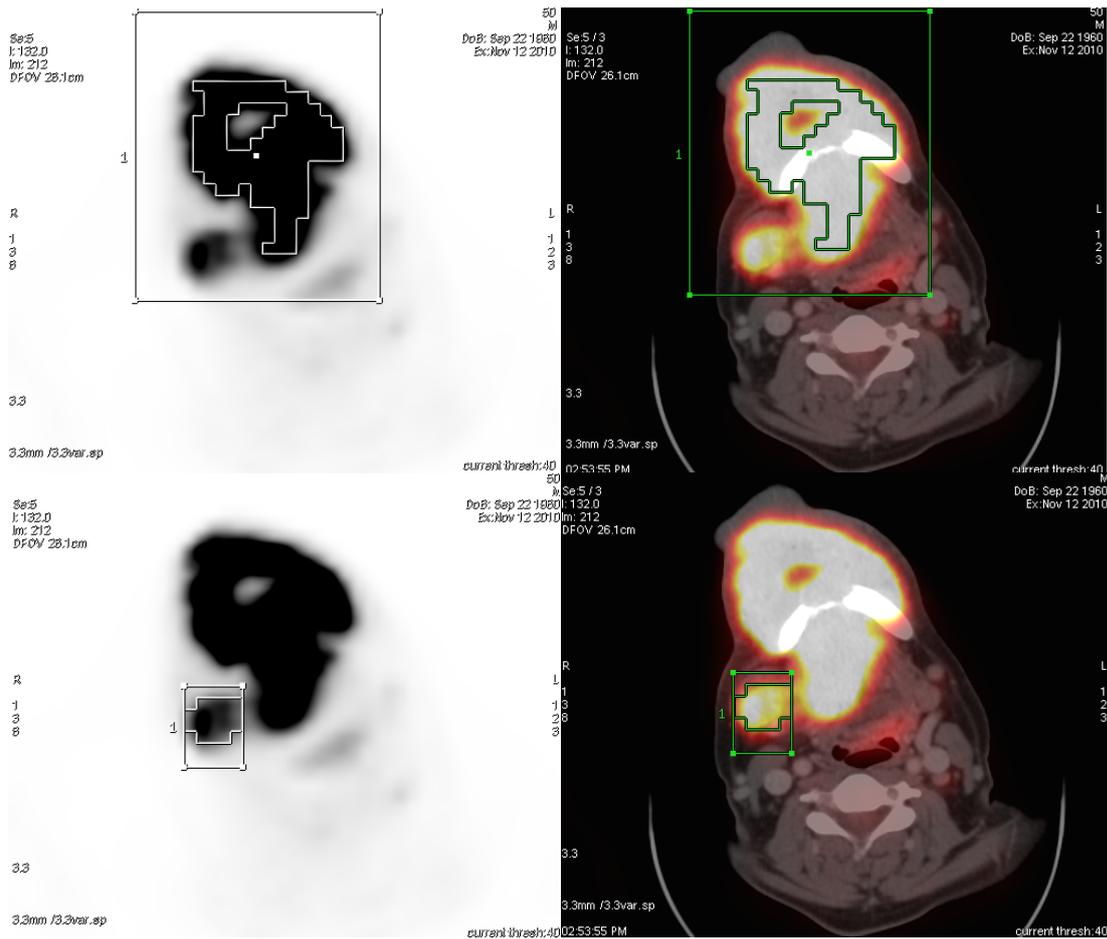


Figura 4: Paciente 4: *Threshold* de 40%. PET1 cortes axiais de PET (coluna da esquerda) e fusão (coluna da direita) mostrando o VOI na lesão primária (linha superior) e em linfonomegalia metastática à direita (linha inferior).

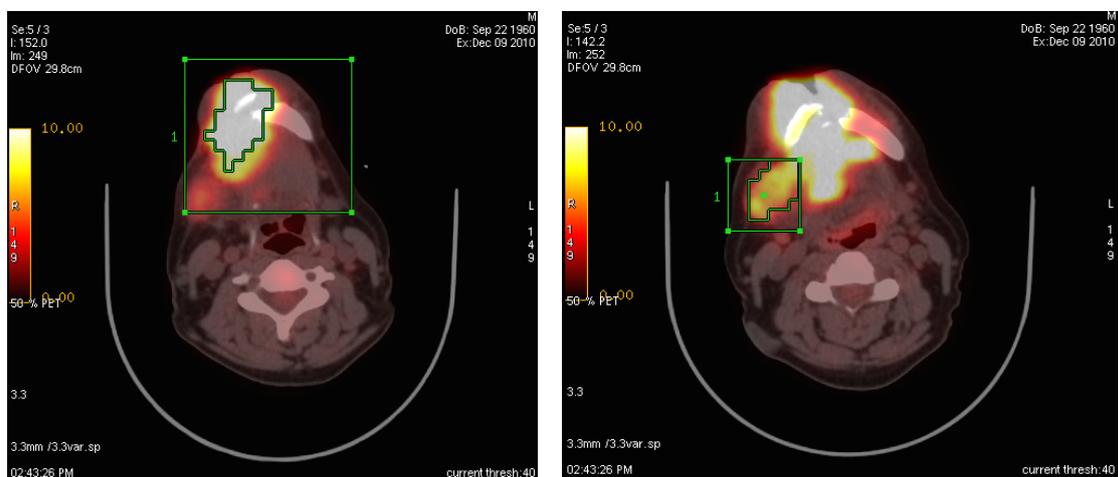


Figura 5: Paciente 4: PET2 (cortes axiais de fusão) mostrando resposta metabólica parcial da lesão primária ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = 37,99\%$ ;  $\Delta\text{MTV} = 61,95\%$  e  $\Delta\text{TLG} = 77,21\%$ ) e da linfonomegalia no parâmetro  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = 27,34\%$ . Entretanto, houve progressão de doença na avaliação da linfonomegalia ( $\Delta\text{MTV} = - 72,78\%$  e  $\Delta\text{TLG} = - 37,55\%$ )

A tabela 7 mostra os detalhes dos valores destes parâmetros e apresenta as medidas descritivas dos percentuais das diferenças considerando a presença das lesões com alteração volumétrica e/ou metabólica. A partir dessas informações é possível observar que  $SUV_{max}$  e  $SUV_{med}$  apresentam resultados próximos para média.

Tabela 7. Média, Desvio-padrão, valores mínimo e máximo de  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40}$ ,  $TLG_{40}$  dos exames PET1 e PET2 e seus respectivos deltas.

Variável					
	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
SUVmax PET1	22	16,03	10,17	3,40	37,00
SUVmed PET1	22	9,76	6,20	2,00	22,00
MTV-40% PET1	22	23,53	34,19	1,76	147,00
TLG-40% PET1	22	312.737,77	656.059,45	3.449,00	2.983.607,10
SUVmax PET2	22	8,36	6,59	0,00	22,20
SUVmed PET2	22	5,01	3,95	0,00	12,20
MTV-40% PET2	22	13,18	14,62	0,00	55,94
TLG-40% PET2	22	114.692,84	177.949,95	0,00	679.951,10
Delta SUVmax (%)	22	45,34%	40,88%	-38,57%	100,00%
Delta SUVmed (%)	22	44,98%	43,06%	-48,53%	100,00%
Delta MTV 40 (%)	22	26,67%	61,07%	-127,25%	100,00%
Delta TLG 40 (%)	22	44,32%	58,58%	-77,16%	100,00%

Legenda: PET1, PET basal; PET2, PET pós-quimioterapia de indução;  $SUV_{max}$ , *standard uptake value* máximo;  $SUV_{med}$ , *standard uptake value* médio;

O  $MTV_{40\%}$  é o parâmetro que apresenta menor média e maior variação da diferenças delta, cabendo destaque aos seus máximos que indicam que houve aumento da ordem de 127,25% dos seus valores, ou seja, aponta que algumas lesões aumentaram de volume mesmo reduzindo o valor de captação. Isso muitas vezes ocorre porque o volume no MTV é gerado a partir de uma informação relativa do *pixel* máximo em relação à radiação de fundo. Quando a captação está muito próxima à radiação de fundo o *software* apresenta dificuldade em delimitar a área. Outra justificativa pode ser devido ao aumento volumétrico propriamente dito pelo aumento da necrose tumoral

Avaliando todas as lesões (primárias e linfonodos metastáticos), de acordo com os critérios EORTC, analisando o  $SUV_{max}$ , dois pacientes apresentaram resposta completa (25%) (Figura 3), quatro resposta parcial (50%) (figuras 4 e 5) e duas progressão de doença (25%). Das 22 lesões, quinze lesões foram classificadas como respondedoras (73%) e sete não respondedoras (27%). Em relação ao  $SUV_{med}$ , este apresentou discordância com o  $SUV_{max}$  em uma lesão (linfonodo) mudando de resposta parcial para doença estável. A análise do  $\Delta MTV_{40\%}$  e do  $\Delta TLG_{40\%}$ , mostrou concordância com o  $\Delta SUV_{max}$  nas lesões com resposta completa. Nas lesões com resposta parcial, doença estável e progressão de doença houve discordância nos demais parâmetros. As tabelas 8, 9 e 10 mostram os dados  $SUV_{max}$ ,  $MTV_{40\%}$ ,  $TLG_{40\%}$  e seus respectivos deltas com suas variações nas lesões primárias e metastáticas.

Tabela 8: Valores de  $SUV_{max}$  obtidos na análise dos tumores primários e linfonodos comprimidos nos estudos pré e pós quimioterapia de indução, a variação percentual do  $SUV_{max}$  ( $\Delta SUV_{max}$ ), a resposta de acordo com os critérios de EORTC e a sobrevida.

Paciente/LN	SUVmax PET1	SUVmax PET2	$\Delta SUV_{max}$	Resposta	Sobrevida (meses)
P (1)	15,8	15,2	3,80%	DE	3,1
P (2)	28,6	18,6	34,97%	RP	5,7
P (3)	19,7	13,8	29,95%	RP	5,8
P (4)	35,8	22,2	37,99%	RP	25,0
P (5)	18,1	14,5	19,89%	DE	40,1
P (6)	37	10,4	71,89%	RP	49,3
P (7)	9,1	0	100,00%	RC	49,3
P (8)	9,7	0	100,00%	RC	50,3
LN (1) P(1)	7	9,7	-38,57%	PD	---
LN (2) P(1)	13	16,8	-29,23%	PD	---
LN (3) P(2)	14,8	4,4	70,27%	RP	---
LN (4) P(2)	3,4	0	100,00%	RC	---
LN (5) P(3)	5,2	4,5	13,46%	DE	---
LN (6) P(4)	12,8	9,3	27,34%	RP	---
LN (7) P(5)	3,8	3,4	10,53%	DE	---
LN (8) P(5)	14,8	3,5	76,35%	RP	---
LN (9) P(5)	3,6	3,2	11,11%	DE	---
LN (10) P(6)	27,7	12,5	54,87%	RP	---
LN (11) P(6)	26,7	8	70,04%	RP	---
LN (12) P(6)	23,1	9,9	57,14%	RP	---
LN (13) P(7)	6,5	0	100,00%	RC	---
LN (14) P(7)	16,5	4	75,76%	RP	---

Legenda: P, paciente/lesão primária; LN, linfonodo  $SUV_{max}$ , *standard uptake value* máximo; EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; DE, doença estável; PD, progressão de doença; Respondedores (PC e RP) e Não-respondedores (DE e PD).

Tabela 9 - Valores de MTV<sub>40%</sub> obtidos na análise dos tumores primários e linfonodos comprometidos nos estudos pré e pós quimioterapia de indução, a variação percentual do MTV<sub>40%</sub> ( $\Delta$ MTV<sub>40%</sub>), a resposta de acordo com os critérios de EORTC e a sobrevida.

Paciente/LN	MTV40 PET1	MTV40 PET2	$\Delta$ MTV-40%	Resposta	Sobrevida (meses)
P (1)	46,35	21,22	54,22%	RP	3,1
P (2)	64,35	35,21	45,28%	RP	5,7
P (3)	14,47	14,86	-2,70%	DE	5,8
P (4)	147	55,94	61,95%	RP	25,0
P (5)	44,11	25,82	41,46%	RP	40,1
P (6)	6,36	3,42	46,23%	RP	49,3
P (7)	3,81	0	100,00%	RC	49,3
P (8)	4,4	0	100,00%	RC	50,3
LN (1) P(1)	4,4	5,67	-28,86%	PD	---
LN (2) P(1)	33,84	38,04	-12,41%	DE	---
LN (3) P(2)	12,13	16,33	-34,62%	PD	---
LN (4) P(2)	1,76	0	100,00%	RC	---
LN (5) P(3)	20,05	11,44	42,94%	RP	---
LN (6) P(4)	7,53	13,01	-72,78%	PD	---
LN (7) P(5)	17,7	14,38	18,76%	DE	---
LN (8) P(5)	4,99	11,34	-127,25%	PD	---
LN (9) P(5)	1,96	3,03	-54,59%	PD	---
LN (10) P(6)	7,82	3,33	57,42%	RP	---
LN (11) P(6)	2,54	1,86	26,77%	RP	---
LN (12) P(6)	2,84	1,56	45,07%	RP	---
LN (13) P(7)	2,84	0	100,00%	RC	---
LN (14) P(7)	66,31	13,4	79,79%	RP	---

Legenda: P, paciente/lesão primária; MTV40, *metabolic tumor volume 40% do SUVmax*; EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; PET1, PET basal; PET2, PET pós-quimioterapia de indução; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; DE, doença estável; PD, progressão de doença; Respondedores (PC e RP) e Não-respondedores (DE e PD).

Tabela 10 - Valores de MTV<sub>40%</sub> obtidos na análise dos tumores primários e linfonodos comprometidos nos estudos pré e pós quimioterapia de indução, a variação percentual do MTV<sub>40%</sub> ( $\Delta$ MTV<sub>40%</sub>), a resposta de acordo com os critérios de EORTC e a sobrevida.

Paciente/LN	TLG-40 PET1	TLG-40 PET2	$\Delta$ TLG-40%	Resposta	Sobrevida (meses)
P (1)	438792,7	199856,9	54,45%	RP	3,1
P (2)	1110031,4	425434,6	61,67%	RP	5,7
P (3)	179951,2	117663,5	34,61%	RP	5,8
P (4)	2983607,1	679951,1	77,21%	RP	25
P (5)	505624,1	233417	53,84%	RP	40,1
P (6)	139578,9	211885,3	-51,80%	PD	49,3
P (7)	21385,4	0	100,00%	RC	49,3
P (8)	25467,1	0	100,00%	RC	50,3
LN (1) P(1)	17516	31031	-77,16%	PD	---
LN (2) P(1)	231781	383634,5	-65,52%	PD	---
LN (3) P(2)	108675,2	4142,8	96,19%	RP	---
LN (4) P(2)	3449	0	100,00%	RC	---
LN (5) P(3)	58362,4	27793,6	52,38%	RP	---
LN (6) P(4)	55702,7	76620,9	-37,55%	PD	---
LN (7) P(5)	36795,3	28652,3	22,13%	DE	---
LN (8) P(5)	50065,6	24881,2	50,30%	RP	---
LN (9) P(5)	4680,2	6097	-30,27%	PD	---
LN (10) P(6)	135556,8	23860,6	82,40%	RP	---
LN (11) P(6)	44636,7	9031,9	79,77%	RP	---
LN (12) P(6)	41924,3	9779,8	76,67%	RP	---
LN (13) P(7)	10875,1	0	100,00%	RC	---
LN (14) P(7)	675772,8	29508,4	95,63%	RP	---

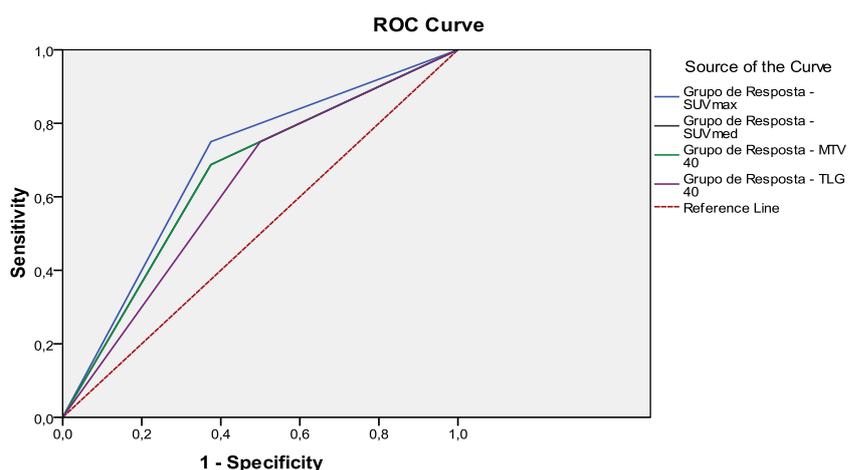
Legenda: P, paciente/lesão primária; LN, linfonodos; TLG40, *Total Lesion Glycolysis 40% do SUVmax*; EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; DE, doença estável; PD, progressão de doença; Respondedores (PC e RP) e Não-respondedores (DE e PD).

A análise de todas as lesões (N=22), mostrou que 10 lesões apresentaram discordância entre os parâmetros das diferenças, sendo quatro referentes à lesão primária e seis aos linfonodos comprometidos. A maioria das discordâncias foram relacionadas ao MTV.

## 4.5 CURVA ROC

Observando a dispersão das curvas, nota-se que a diferença do TLG<sub>40</sub> apresenta a menor área sob a curva enquanto o SUV<sub>max</sub> exibe um leve destaque em relação aos demais. Nota-se também que novamente SUV<sub>med</sub> e MTV<sub>40</sub> possuem o mesmo desenho, inclusive sobrepondo-se no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Curva ROC e estimativas das áreas sob a curva para os grupos de resposta SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>med</sub>, MTV<sub>40%</sub> e TLG<sub>40%</sub>.



Diagonal segments are produced by ties.

Tabela 11 - Tabela ROC com os valores das áreas sob a curva (AUC) para os grupos de resposta SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>med</sub>, MTV<sub>40%</sub> e TLG<sub>40%</sub>.

Área sobre a curva (AUC)					
Resultado das variáveis	Area	Desvio padrão <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Intervalo de confiança = 95%	
				Margem Inferior	Margem Superior
GR Delta SUVmax	,688	,120	,142	,452	,923
GR Delta SUVmed	,656	,122	,221	,417	,895
GR Delta MTV 40	,656	,122	,221	,417	,895
GR Delta TLG 40	,625	,126	,327	,378	,872

The test result variable(s): GR Delta SUVmax, GR Delta SUVmed, GR Delta MTV 40, GR Delta TLG 40 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Observa-se que as áreas sobre a curva (AUC) não apresentam uma discriminação aceitável, contudo, a variação do intervalo de confiança para os exames também não excluem a possibilidade de se observar curvas que os classifiquem como aceitáveis, principalmente o Delta SUV<sub>max</sub> que é bastante próximo de limite de 0,70, em amostras maiores. Concluindo a avaliação de desempenho entre as curvas, que apresentaram valores ruins (AUC 0.62 – 0.68), não mostra evidências que permitam descartar diferenças entre elas, ou seja, os dados deste estudo para as lesões causadas por CEC de Cabeça e Pescoço não são suficientes para afirmar qual o melhor parâmetro para prever a eficácia do tratamento.

Desta maneira, um modelo restrito foi estimado a partir do *software* SAS, isto é, considerando apenas uma variável preditiva (ou covariável), foram obtidos os resultados apresentados nas Tabela 12 e 13. A Tabela 12 apresenta as estimativas dos parâmetros para cada modelo restrito, ou seja, cada regressão que possui apenas o Grupo de Respondedores (Grupo 1) do indicador delta do parâmetro como variável explicativa para o Grupo de Resposta Clínica.

A avaliando os *p*-valores das estimativas da tabela 12, é possível observar que apenas o GR Delta SUV<sub>max</sub> apresenta significância a um nível de 5%, isto é, foi a única regressão que apresentou relação entre Resposta Clínica e o Indicador do Delta do parâmetro.

Tabela 12 – Regressão logística (logito) para SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>med</sub>, MTV<sub>40%</sub> e TLG<sub>40%</sub>.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Estimate	Standard	Wald	Pr > ChiSq
			Error	Chi-Square	
GR Delta SUVmax	1	0.8873	0.4491	39,04	0.0482
GR Delta SUVmed	1	0.6930	0.4330	25,62	0.1095
GR Delta MTV 40	1	0.6930	0.4330	25,62	0.1095
GR Delta TLG 40	1	0.6930	0.4330	25,62	0.1095

Tabela 13 – Razão de chances estimadas pelo logito para  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$  e  $TLG_{40\%}$ .

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald	
		Confidence Limits	
GR Delta SUVmax	5,898	1,014	34,295
GR Delta SUVmed	3,999	0,733	21,833
GR Delta MTV 40	3,999	0,733	21,833
GR Delta TLG 40	3,999	0,733	21,833

Avaliando a Tabela 13, é possível observar que a assertividade do  $SUV_{max}$  em relação a predição de Respondedores é aproximadamente 6 vezes maior do que o de Não respondedores, o que indica que o  $SUV_{max}$  possui boa capacidade de prever se o tratamento está sendo eficaz. Ainda, considerando o valor estimado pela regressão logística, pode-se afirmar que a probabilidade de predição do  $SUV_{max}$ , em relação às lesões avaliadas, é de 70,83% (cálculo dessa probabilidade =  $\exp(0,8873)/(1+\exp(0,8873))$ ).

Os Gráfico 3 e 4 apresentam, respectivamente, a distribuição dos deltas para o exame  $SUV_{max}$  e  $TLG_{40}$ , com a classificação da Resposta Clínica esperada, isto é, se o resultado do tratamento mensurado pelos exames indicou melhora ou não da resposta clínica. A partir dos gráficos 3 e 4 é possível observar que há indícios de que quatro lesões tiveram resposta completa em ambos os parâmetros e outras 11 obtiveram resposta parcial no delta  $SUV_{max}$  e 12 no delta  $TLG_{40\%}$ . Em relação do  $SUV_{max}$ , a análise mostra que cinco lesões permaneceram estáveis e duas progrediram, enquanto que na análise do  $TLG_{40\%}$ , uma lesão apresentou resultado estável e cinco progrediram, mostrando que o  $SUV_{max}$  mostrou um paciente a mais como não respondedor.

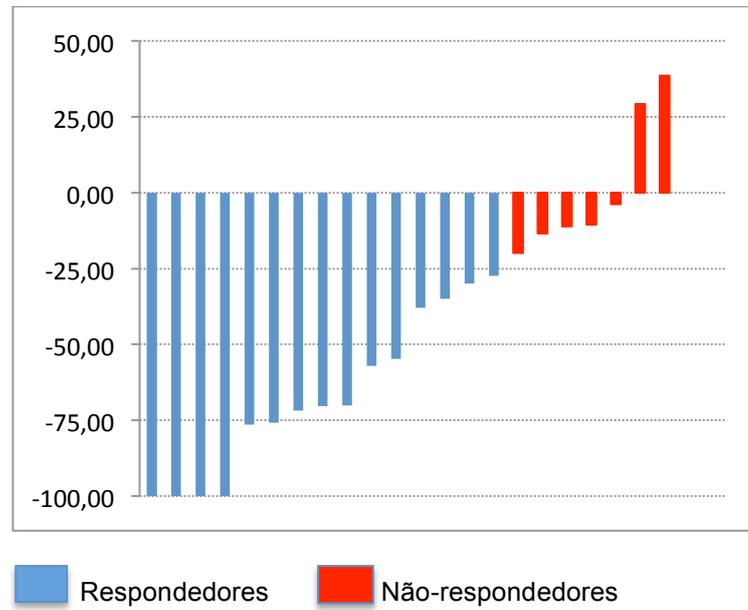
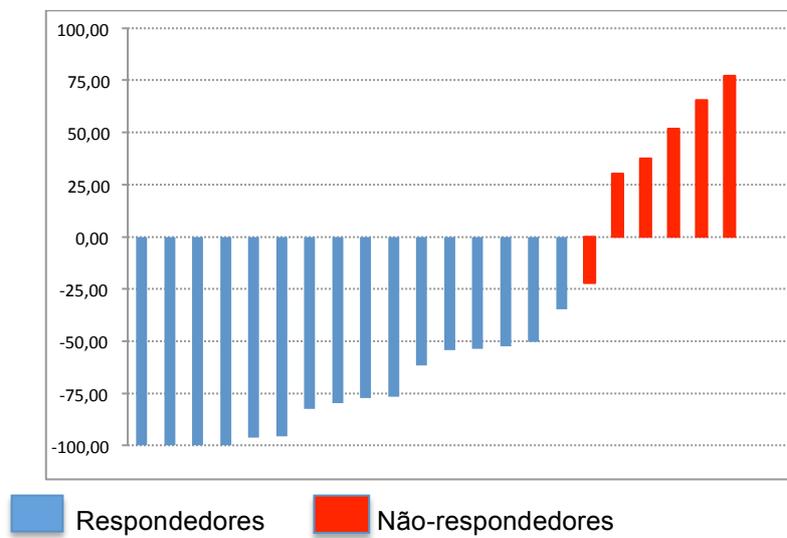
Gráfico 3 - Distribuição percentual das diferenças do  $SUV_{max}$ 

Gráfico 4 - Distribuição percentual da diferenças do TLG 40



Por fim, considerando a análise de todos os resultados e as análises de sobrevida, de desempenho e de regressão, infere-se que o Delta  $SUV_{max}$  aparenta ser um bom indicador para a classificação do paciente como Respondedor ou Não Respondedor ao tratamento (quimioterapia de indução) em pacientes com CEC de Cabeça e Pescoço. Entretanto, é prematura qualquer conclusão mais assertiva devido ao baixo volume de informações disponíveis para esse estudo.

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo mostra que é possível a realização sequencial da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F em pacientes com estágios avançado de CEC de cabeça e pescoço, desde que protocolos rígidos sejam seguidos, sobretudo quanto aos protocolos de exame (parâmetros analisados, tempo e etc...) e quimioterapia. A PET-CT FDG-<sup>18</sup>F pode ser considerada uma ferramenta promissora para a avaliação precoce da resposta terapêutica de pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço, podendo mudar o estadiamento inicial e, conseqüentemente, o tratamento e ainda realizar a avaliação precoce da terapia.

Em um estudo prospectivo recente, Cacicedo e *cols* (80) analisaram 84 pacientes com CEC avançado de cabeça e pescoço, comparando o estadiamento convencional (exame físico, TC e/ou RM de pescoço e TC de tórax) com a PET-CT FDG-<sup>18</sup>F. Os autores realizaram novos estadiamentos (TNM) e manejo terapêutico após a realização da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F, classificando o impacto no manejo em baixo (modalidade de tratamento não alterada), moderado (mudança na mesma modalidade de tratamento; ex. tipo de cirurgia, dose e/ou técnica de radiação) ou acentuada (mudança do tipo de tratamento; curativo → paliativo, ou cirurgia → quimioterapia; ou detecção de tumor primário desconhecido; ou secundo tumor sincrônico). Eles mostraram que a classificação do TNM baseada na PET-CT FDG-<sup>18</sup>F foi significativamente mais acurada o estadiamento convencional (92.5% vs 73.7%) com *p* significativo (< 0.001) (80). Outros autores mostraram valores semelhantes, corroborando com os achados descritos por Cacicedo e *cols*, (54, 56, 81). Lonneux e *cols*, incluíram pacientes em todos os estágios da doença e Scott e *cols*, analisaram pacientes com CEC de nasofaringe (54, 81), que deveriam ser avaliados separadamente, pois estes podem ser considerados como uma entidade clínica separada com diferenças na história natural, comportamento biológico, opções de tratamento e resposta terapêutica. Alguns autores (82, 83) mostraram que a avaliação pré-tratamento do SUV<sub>max</sub>, MTV e TLG são preditivos significativos da progressão de doença e sobrevida global.

A grande maioria dos estudos avalia a resposta após a quimiorradioterapia (51, 79-81) e estes apresentam resultados promissores. Entretanto, o tempo para a avaliação terapêutica aumenta quando a radioterapia é associada pelo processo inflamatório que ela produz na lesão, aumentando, portanto, os valores de captação

(SUV) e conseqüentemente, necessitando de um intervalo maior para avaliação acurada da resposta. Estudos sugerem que os achados da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F após terapia são tempo e terapia dependentes. Um aumento na captação de FDG ocorre em tecidos irradiados e podem variar de 12 a 16 semanas após a radioterapia ou quimiorradioterapia (10, 84).

De acordo com as orientações do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), se há a suspeita clínica de doença persistente ou progressão após radioterapia ou quimiorradioterapia, uma TC deve ser realizada dentro de 4 a 8 semana após o tratamento como orientação em casos de possível cirurgia de resgate ou ressecção linfonodal. Nos casos em que não há suspeita clínica, a PET-CT FDG-<sup>18</sup>F é sugerida para ser realizada cerca de 12 semanas após o tratamento para acompanhamento (85). Em uma meta-análise que avaliou 51 estudos envolvendo 2335 pacientes, Gupta e cols (53), analisaram o impacto do tempo da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F antes e após 12 semanas do tratamento (quimio)radioterapia em pacientes com CEC de cabeça e pescoço. Eles mostraram que a PET-CT FDG-<sup>18</sup>F apresenta melhores valores de sensibilidade quando realizada após 10 semanas de terapia e que, apesar dos valores preditivos positivos apresentarem resultados sub-ótimos, os valores preditivos negativos são extremamente altos, ou seja, um exame negativo após a terapia é altamente sugestivo de ausência de doença viável (53).

A literatura usando PET-CT FDG-<sup>18</sup>F para avaliar a resposta terapêutica precoce no CEC de cabeça e pescoço após a quimioterapia de indução com estudo basal e pós-tratamento é escassa e o padrão de avaliação é muito variado, mas mostra que o exame pode ser uma ferramenta útil para prever a sobrevida (69, 70, 75-78).

Foi possível estabelecer uma relação significativa entre a sobrevida e a avaliação da resposta metabólica. Contudo, a avaliação clínica após o primeiro ciclo de quimioterapia mostrando a progressão de doença, reduz significativamente a expectativa de vida.

O melhor padrão, considerado “*padrão-ouro*”, para avaliação da resposta terapêutica é a análise histopatológica da lesão. Contudo, muitos estudos não realizam, seja pelo custo, disponibilidade ou pelo caráter invasivo. Por estes motivos, a literatura vem propondo outras formas de prever a resposta terapêutica precoce.

No presente estudo, foi mostrado que o SUV<sub>max</sub> é o melhor parâmetro metabólico de resposta terapêutica precoce (desempenho) dentre os avaliados

SUV<sub>med</sub>, MTV<sub>40%</sub> e TLG<sub>40%</sub> ( $p < 0.05$ ). Apesar do pequeno número da amostra, nota-se a tendência em se considerar o SUV<sub>max</sub> um bom preditivo de resposta. Entretanto, o TLG<sub>40%</sub> apresentou resultados gerais semelhantes ao SUV<sub>max</sub>, mas com algumas discrepâncias que não foram estatisticamente significativas. O MTV<sub>40%</sub> foi o parâmetro que mais apresentou discordância quando comparado com o SUV<sub>max</sub>. Estes achados podem sugerir, uma falha do método ou um erro na escolha do nível de corte (*threshold*). Faz-se necessário, estudos com amostras mais significativas que possibilitem a comparação não só entre os parâmetros, mas também com diferentes níveis de corte (*thresholds*).

Estudos recentes sugerem que a mudança nos parâmetros volumétricos da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F antes e após o tratamento precoce pode ser um fator prognóstico para acompanhamento e sobrevida (40, 77, 86). Num estudo retrospectivo, Yu e cols, avaliaram 28 pacientes antes e após a quimioterapia de indução, e concluíram que uma redução no MTV de pelo menos 42% ou no TLG de pelo menos 55% podem predizer a sobrevida livre de evento (77). Em outro estudo, onde foram avaliados 37 pacientes com CEC de cabeça e pescoço, mostrou que pacientes com uma redução maior que 50% do SUV<sub>max</sub> pós-(quimio)radioterapia de indução em relação aos pacientes com redução menor que 50% entre o PET basal e pós-tratamento, mostraram melhor sobrevida global em 2 anos (88% vs 38%) e controle locorregional (88% vs 40%) (86).

Abgral e cols, (82) comparou o MTV com vários níveis de corte (*threshold*) e o SUV em 80 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que realizaram o estudo de estadiamento. Os autores concluíram que o MTV usando o nível de corte de 50% (50% do SUV<sub>max</sub>) foi o melhor parâmetro para predizer a recorrência e morte após o tratamento, mostrando que o MTV é um fator independente para predizer a sobrevida livre-evento (82). Outro estudo, encontrou o melhor nível de corte MTV<sub>2.5</sub> > 13,6ml como melhor preditivo de baixa sobrevida em pacientes após quimiorradioterapia definitiva (81). Já Moon e cols, analisaram 69 pacientes com CEC de tonsila realizando PET-CT FDG-<sup>18</sup>F antes e após o tratamento num período de 3 a 5 meses. Os autores avaliaram 6 tipos de níveis de corte (*thresholds*), e constataram que a TLG é um importante fator prognóstico, mostrando melhores resultados na predição da sobrevida global que os outros parâmetros (87).

Os dados da literatura apontam para o SUV<sub>max</sub> como melhor preditivo de resposta terapêutica após a quimioterapia de indução. Isso se deve, provavelmente,

ao fato de ser o parâmetro mais avaliado. Os critérios para definir a resposta metabólica após a quimioterapia de indução não estão bem estabelecidos e variam de uma redução de 25% (75) até 55% (69). Nossos achados estão de acordo com a literatura mostrando que a PET-CT FDG-<sup>18</sup>F é útil na avaliação da resposta terapêutica precoce.

Embora muitos métodos para determinação do melhor nível de corte (*threshold*) têm sido propostos (67, 88), um método padronizado ainda não foi estabelecido para uso clínico.

Nossos dados mostraram discordância dos parâmetros entre si, sobretudo do  $SUV_{max}$  com os demais ( $SUV_{med}$ ,  $MTV_{40\%}$ ,  $TLG_{40\%}$ ), mas sem valores significativos, muito provavelmente devido ao tamanho da amostra. Outra hipótese é o uso de níveis de corte (*thresholds*) com valores fixos, o que impossibilita a avaliação e correlação adequadas destas variáveis com a resposta metabólica.

Cheebsumon e cols, (83) mostraram que a acurácia dos métodos de avaliação semi-automática baseadas no *voxel* de máxima intensidade é afetada pelo tamanho tumoral, relação tumor/radiação de fundo, resolução da imagem e nível de ruído (radiação de fundo). Um nível de corte (*threshold*) fixo usualmente subestima o volume tumoral, particularmente, em lesões menores que 15 mm (83). A captação não uniforme de FDG-<sup>18</sup>F e os efeitos de volume parcial podem interferir na acurácia da delimitação das bordas tumorais (84). A redução tumoral volumétrica ou a redução na captação ao nível da radiação de fundo são fatores que contribuem para a delimitação imprecisa das bordas tumorais pela delimitação automática de contorno baseada no SUV. Por esta razão, existem poucos estudos que avaliam as variações de TLG, MTV ou mesmo GTV em estudo sequenciais de PET-CT FDG-<sup>18</sup>F (resposta metabólica precoce) após quimioterapia de indução (71, 78) e quimiorradioterapia (85). Por este motivo, ainda se faz útil a validação dos parâmetros volumétrico da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F com múltiplos observadores e níveis de corte (*thresholds*) para se chegar a um consenso.

O tempo ideal para a realização do PET-CT FDG-<sup>18</sup>F após a quimioterapia de indução também não está bem estabelecido. Dos oito pacientes deste estudo, seis realizaram o PET2 até 35 dias após o PET1. Em pacientes com linfoma maligno de alto grau, um media de redução maior que 45% foi observada 24h após a administração da primeira dose de quimioterapia (86). Alterações iniciais no metabolismo de células escamosas durante a quimioterapia foi avaliado *in vivo* e *in*

*vitro* por Bjurberg e cols, (87). Eles mostraram uma rápida redução na captação de FDG com subsequente regressão tumoral após um aumento transitório da captação. Este fenômeno, denominado “*flare metabólico*” estava presente apenas no 1o dia em amostras tratadas com quimioterapia e pode representar um sinal precoce de resposta terapêutica. Além disso, a redução da glicose após a terapia citotóxica pode ser, também, um sinal precoce de resposta, seguida por necrose tecidual, antes mesmo da redução volumétrica (87). Os autores demonstraram que todas células tumorais viáveis são hipermetabólicas e que uma redução precoce na captação de FDG após a terapia com cisplatina corresponde à regressão tumoral e redução na quantidade de células viáveis (87).

As limitações desse estudo foram especialmente a pequena amostra, a heterogeneidade dos pacientes segundo o estadiamento, a presença de dois pacientes abaixo de 40 anos o que pode estar relacionado à positividade do HPV e, portanto, à resposta diferenciada ao tratamento. A nossa pequena amostra se deve à necessidade em devolver o recurso destinado para o nosso estudo para a FAP/DF, pela dificuldade em eleger os pacientes para o estudo em um curto período de tempo.

A proporção relatada pela literatura é de 3:1 em relação aos homens e mulheres, respectivamente (14) e que o estágio clínico avançado (III/IV) ao diagnóstico representam mais de 75% dos casos (12). O nosso estudo demonstrou-se que 87% dos pacientes afetados eram do sexo masculino e  $\frac{3}{4}$  apresentavam estágio clínico avançado. A média de idade dos pacientes deste estudo está abaixo da literatura (46,7 vs 65 anos) (8, 14, 16). Isto pode ser decorrente de CEC de cabeça e pescoço em pacientes jovens HPV+. No HUB/UnB não está disponível o exame para detectar a positividade do HPV em pacientes com CEC de cabeça e pescoço.

A quimioterapia de indução para CEC de cabeça e pescoço ainda não está bem estabelecida na literatura. Alguns autores (89, 90) concluíram que os pacientes tratados com quimioterapia de indução em regime com três drogas (TPF) com quimiorradioterapia subsequente, apresentam uma sobrevida melhor que os pacientes que receberam quimioterapia de indução em regime com duas drogas (PF), além de um melhor controle locorregional da doença. Baseados nestes dados, o FDA (*Food and Drug Administration - USA*) aprovou o uso do docetaxel combinado

com a cisplatina e o fluorouracil para o tratamento de indução em pacientes com CEC de cabeça e pescoço localmente avançado em 2007.

Cohen e *co/s*, preconizaram um estudo randomizado fase III, onde avaliaram 285 pacientes com CEC de cabeça e pescoço localmente avançado e divididos em dois grupos. Um grupo recebia quimioterapia de indução (1 ciclo do esquema TPF) seguida de quimiorradioterapia e o outro apenas quimiorradioterapia. Os autores concluíram que a quimioterapia de indução não deve ser recomendada rotineiramente para pacientes com câncer localmente avançado, já que não aumentam a sobrevida global quando comparada com tratamento quimiorradioterápico exclusivo (91). Na mesma linha de pensamento, outros autores, não mostraram vantagens na sobrevida global dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço tratados com quimioterapia de indução (TPF) em relação ao tratamento quimiorradioterápico (92, 93).

Um estudo brasileiro, que avaliou os efeitos da quimioterapia de indução na linhagem celular de CEC de cavidade oral, mostrou que a terapia (regime TPF) inibe a viabilidade celular e aumenta os efeitos do tratamento da radiação ionizante no tecido (94). Em outro estudo, Kikuchi e *co/s*, compararam histopatologicamente a resposta de 26 espécimes (16 lesões primárias e 11 linfonodos) de pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço avançado após o primeiro ciclo de quimioterapia de indução com a PET-CT FDG-<sup>18</sup>F e RM. Eles concluíram que a PET-CT FDG-<sup>18</sup>F pode prever a resposta histopatológica mais acuradamente que a RM (75).

O ANEXOS 5 e 6 mostram dados ainda não publicados de uma revisão sistemática realizada pelo autor desta dissertação, onde mostram as semelhanças dos achados encontrados neste estudo e a literatura.

Table 14 – Características dos estudos selecionados na revisão sistemática – dados ainda não publicados

Reference	Year	Country	Study design	UICC Stage (n)	Cases of HNSCC -		Age (years) mean±SD (range)	Induction chemotherapy (IC)	Time of FDG PET/CT and the IC cycle - mean±SD (range)		
					Total (Male/Female)	Number of cycle			Baseline	After IC	
Abgral et al. (95)	2012	France	Prospective	III(4); IV(11)	15 (14/1)	57.5 ± 6.2	docetaxel(75), cisplatin(75), 5-fluorouracil (750)	3	30 days	15.8 ± 4.9	after the 2nd cycle
Javid et al. (96)	2015	France	Retrospective	III(12); IV(9)	21 (18/2)	56.8 ± 7.1	docetaxel(60), cisplatin(75), 5-fluorouracil (750)	2 or 3	(*)	15.6 ± 5.4	days after the 1st cycle
Ōkuchi et al. (75)	2011	Japan	Retrospective	II(2); III(2); IV(12)	16 (13/3)	61.6 ± 8.2 (50 - 74)	Nefaplatin - CDGP(80), TS-1 (S-1)(80)	1	(1 - 8 days)	20.5 (14 - 32 days)	
Ōkuchi et al. (97)	2013	Japan	Prospective	III(14); IV(42)	56 (47/9)	65(45 - 78)	Nefaplatin - CDGP(80), TS-1 (S-1)(80)	1	(1 - 12 days)	17 days (10 - 32 days)	
Powell et al. (98)	2013	United Kingdom	Prospective	III (2); IV (8)	9 (7/2)	55.8 ± 6.8 (42-63)	PF = cisplatin(75), 5-fluorouracil (1000)	2	(*)	After 2 <sup>nd</sup> cycle	
Šemrau et al. (76)	2015	Germany	Retrospective	II(3); III(16); IV(43)	62 (51/11)	(*)	docetaxel(75), cisplatin(30) or carboplatin	1	(*)	(21 - 28 days)	
Yu et al. (77)	2014	USA	Retrospective	III(3); IV(25)	28 (20/8)	59 (29 - 82)	docetaxel(*), cisplatin (*), 5-fluorouracil (*)	3	(*)	(14 - 21 days)	

(\*) not reported; TPF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil)

Table 15 – Dados dos estudos de PET-CT FDG-<sup>18</sup>F: Revisão sistemática – dados ainda não publicados

Referenc e	FDG dose	Time between FDG administration and scanning (min)	PET/CT parameters used	Interpreters	Response Criteria	Reference Standard	Endpoint	Main Conclusion
Abgral et al. (95)	370 MBq	60	SUVmax	Not reported	EORTC Criteria (Young 1999)	Follow-up	EFS	FDG PET/CT allowed early prediction of response to IC preceding curative CRT and allowed prediction EFS. Needs further evaluation in larger prospective studies
Gavid et al. (96)	4 MBq/kg	60	SUVmax	Dedicated post-treatment console	SUVmax reduction > 30%	Endoscopy (after completion IC)	Response to IC	The present preliminary study demonstrated that the rate of early reduction in SUVmax exceeding 30% during IC differed significantly between responders and non-responders.
Kikuchi et al. (75)	200 - 250 MBq	50	SUVmax	Board radiologist/nuclear medicine physician	SUVmax reduction ≥ 55.5% or post-IC SUVmax ≤ 3.5	Pathology	Response to IC	FDG-PET/CT can predict histopathologic early response to IC in patients with HNSCC with higher accuracy than MRI. Further prospective studies should be performed.
Kikuchi et al. (97)	200 - 250 MBq	50	SUVmax	Not reported	SUVmax reduction ≥ 55.5% or post-IC SUVmax ≤ 3.5	Follow-up	LC and DSS	Early evaluation of IC response in the primary lesion using FDG can predict LC and DSS prognosis. Further investigation into the optimal FDG-PET/CT method for PET-based IC response evaluation is required.
Powell et al. (98)	400MBq	60	GTV	Not reported	GTV 50%	Follow-up	Functional MRI	Functional MRI has an advantage over PET/CT by virtue of its higher resolution and specificity.

Semrau et al. (76)	3 MBq/kg	60	SUVmax	Not reported	SUVmax reduction > 30%; (resSUVmax < 0.8)	Endoscopy (after completion IC)	LC, DMFS, DFS, CSS, OS	FDG-PET/CT parameters are at least as effective as endoscopic parameters at evaluating response to IC and may even provide a more differentiated assessment. There is no advantage of performing response assessment by RECIST. PET/CT should be included in future study protocols to further assess its value in organ preservation.
Yu et al. (77)	average 418 MBq	65 (SD 7 min)	MTV and TLG	Board radiologist with nuclear medicine and neuroradiology experience	MTV reduction > 42% or TLG reduction > 55%	Follow-up	OS and PFS	Reduction in MTV or TLG of 42% and 55%, respectively after NAC, predicts short-term EFS in patients with advanced HNSCC. It need validation in a larger and prospective study, which would include other important clinical parameter such as HPV status.

---

SUV (standardized uptake value); MTV (metabolic tumour volume); TLG (total lesion glycolysis); EFS(event-free survival); LC (local control); DSS (disease-specific survival); DMFS (distant metastasis-free survival); DFS (disease-free survival); DSS (cancer-free survival); OS (overall survival); PFS (progression-free survival); IC (induction chemotherapy); MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Durante a última década, o uso da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F na avaliação da resposta terapêutica tem aumentado no mundo todo. O acesso precoce à resposta terapêutica é um desafio na tentativa de melhor avaliar o risco-benefício e separar os pacientes respondedores dos não-respondedores. O PET-CT interino (durante a quimioterapia de indução) tem se mostrado como uma ferramenta promissora em prever a sobrevida, sendo que um exame negativo pode prever um evento livre de doença favorável, enquanto um exame positivo, um pior prognóstico. A avaliação precoce da terapia é a chave para analisar a eficácia terapêutica e, assim reduzir a toxicidade e o custo de tratamentos em pacientes não respondedores.

Para pacientes com CEC de cabeça e pescoço, a estratégia de tratamento mais adequada está baseada no estágio inicial da doença. Usualmente, pacientes com doença locorregional avançada não ressecável cirurgicamente, são submetidos à quimiorradioterapia, possivelmente, precedida por quimioterapia de indução.

## 6 CONCLUSÕES

A PET-CT com FDG-<sup>18</sup>F pode ser considerada uma ferramenta promissora para a avaliação precoce da resposta após o primeiro ciclo de quimioterapia de indução em pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço localmente avançado. Esta ferramenta é útil no manejo desta patologia, podendo avaliar e alterar o planejamento terapêutico com impacto na sobrevida, além de melhorar custo-efetividade do acompanhamento destes pacientes.

O SUV<sub>max</sub> é um parâmetro que possui bom desempenho como indicador prognóstico e pode prever a eficácia do tratamento neoadjuvante.

Portanto, estudos prospectivos randomizados, com amostras significativas, se tornam necessários para determinar, acuradamente, quais os melhores parâmetros da PET-CT FDG-<sup>18</sup>F são capazes de prever a resposta metabólica e com isso a sobrevida de pacientes com doença avançada.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, Krabbe PF, Frielink C, Verhagen AF, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;55(1):79-87.
2. Li SJ, Guo W, Ren GX, Huang G, Chen T, Song SL. Expression of Glut-1 in primary and recurrent head and neck squamous cell carcinomas, and compared with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulation in positron emission tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(3):180-6.
3. Lang TF, Hasegawa BH, Liew SC, Brown JK, Blankespoor SC, Reilly SM, et al. Description of a prototype emission-transmission computed tomography imaging system. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1992;33(10):1881-7.
4. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2000;41(8):1369-79.
5. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J, et al. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clinical nuclear medicine*. 2000;25(11):905-10.
6. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, et al. Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. *Clin Positron Imaging*. 2000;3(6):223-30.
7. Sheikhabaei S, Marcus C, Subramaniam RM. 18F FDG PET/CT and Head and Neck Cancer: Patient Management and Outcomes. *PET clinics*. 2015;10(2):125-45.
8. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008;371(9625):1695-709.
9. Argiris A, Eng C. Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. *Cancer Treat Res*. 2003;114:15-60.
10. Schoder H, Fury M, Lee N, Kraus D. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50 Suppl 1:74S-88S.
11. Rodrigues VC, Moss SM, Tuomainen H. Oral cancer in the UK: to screen or not to screen. *Oral oncology*. 1998;34(6):454-65.
12. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
13. Walker DM, Boey G, McDonald LA. The pathology of oral cancer. *Pathology*. 2003;35(5):376-83.
14. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.

15. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The economic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(9):865-82.
16. Estimate/2014 – Cancer Incidence in Brazil. Registo de câncer de base populacional [Internet]. 2014. Available from:
17. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
18. Wunsch Filho V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2004;122(5):188-94.
19. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):309-16.
20. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):814-20.
21. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrris A, Kouvaris J, Kelekis N, et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol*. 2011;3:2.
22. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):165-72.
23. Andreotti M, Rodrigues AN, Cardoso LM, Figueiredo RA, Eluf-Neto J, Wunsch-Filho V. [Occupational status and cancer of the oral cavity and oropharynx]. *Cad Saude Publica*. 2006;22(3):543-52.
24. Marchioni DM, Fisberg RM, Francisco de Gois Filho J, Kowalski LP, Brasilino de Carvalho M, Abrahao M, et al. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2007;41(1):19-26.
25. Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;95(3):371-80.
26. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(23):1772-83.
27. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head & neck*. 1995;17(6):463-72.
28. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*. 2004;100(1):1-5.
29. Fisseler-Eckhoff A. [New TNM classification of malignant lung tumors 2009 from a pathology perspective]. *Pathologie*. 2009;30 Suppl 2:193-9.

30. Patel SG, Shah JP. TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(4):242-58; quiz 61-2, 64.
31. Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer.* 1998;82(8):1443-8.
32. Costa Ade L, Pereira JC, Nunes AA, Arruda Mde L. [Correlation between TNM classification, histological grading and anatomical location in oral squamous cell carcinoma]. *Pesqui Odontol Bras.* 2002;16(3):216-20.
33. Shingaki S, Suzuki I, Nakajima T, Kawasaki T. Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(6):683-8.
34. Hayashi T, Ito J, Taira S, Katsura K. The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue to subsequent lymph node metastasis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2001;30(5):242-5.
35. Ogura I, Amagasa T, Miyakura T. Correlation between tumor consistency and cervical metastasis in tongue carcinoma. *Head & neck.* 2000;22(3):229-33.
36. Lefebvre JL. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2005;16 Suppl 6:vi7-vi12.
37. Carvalho AL, Kowalski LP, Borges JA, Aguiar S, Jr., Magrin J. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(3):410-2.
38. Freire AR, Lima EN, Almeida OP, Kowalski LP. Computed tomography and lymphoscintigraphy to identify lymph node metastases and lymphatic drainage pathways in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2003;260(3):148-52.
39. Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(1):23-34.
40. Paidpally V, Chirindel A, Lam S, Agrawal N, Quon H, Subramaniam RM. FDG-PET/CT imaging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma. *Imaging Med.* 2012;4(6):633-47.
41. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral oncology.* 2014;50(6):565-74.
42. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(2):149-52.
43. Alberico RA, Husain SH, Sirotkin I. Imaging in head and neck oncology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13(1):13-35.

44. Lell M, Baum U, Greess H, Nomayr A, Nkenke E, Koester M, et al. Head and neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *European journal of radiology*. 2000;33(3):239-47.
45. Abrahams JJ. Dental CT imaging: a look at the jaw. *Radiology*. 2001;219(2):334-45.
46. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology*. 1998;207(1):123-30.
47. King AD, Tse GM, Yuen EH, To EW, Vlantis AC, Zee B, et al. Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes. *European journal of radiology*. 2004;52(3):264-70.
48. Lenz M. Imaging of head and neck tumors. *European journal of radiology*. 2000;33(3):151-2.
49. Rohde M, Dyrvig AK, Johansen J, Sorensen JA, Gerke O, Nielsen AL, et al. 18F-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography/computed tomography in diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(13):2271-9.
50. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(4):e33-66.
51. Newbold K, Powell C. PET/CT in Radiotherapy Planning for Head and Neck Cancer. *Front Oncol*. 2012;2:189.
52. Minn H, Sulamo S, Seppala J. Impact of PET/CT on planning of radiotherapy in head and neck cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54(5):521-32.
53. Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S, Rangarajan V, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(11):2083-95.
54. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1190-5.
55. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(10):1419-37.
56. Connell CA, Corry J, Milner AD, Hogg A, Hicks RJ, Rischin D, et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2007;29(11):986-95.
57. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(1):56-68.

58. Passero VA, Branstetter BF, Shuai Y, Heron DE, Gibson MK, Lai SY, et al. Response assessment by combined PET-CT scan versus CT scan alone using RECIST in patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(11):2278-83.
59. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *The Laryngoscope*. 2005;115(4):629-39.
60. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(7):762-6.
61. Klug C, Berzaczy D, Voracek M, Millesi W. Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2008;36(2):75-88.
62. Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50 Suppl 1:1S-10S.
63. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
64. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47.
65. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207-14.
66. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1999;35(13):1773-82.
67. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, Quon A, Hara W, Maxim PG, et al. Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(2):328-33.
68. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3746-52.
69. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3058-65.
70. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4604-10.

71. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(8):2856-63.
72. Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schonberger S, et al. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4385-91.
73. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, Vansteenkiste J, van Tinteren H, Postmus PE, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8362-70.
74. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7445-53.
75. Kikuchi M, Shinohara S, Nakamoto Y, Usami Y, Fujiwara K, Adachi T, et al. Sequential FDG-PET/CT after neoadjuvant chemotherapy is a predictor of histopathologic response in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2011;13(2):368-77.
76. Semrau S, Haderlein M, Schmidt D, Lell M, Wolf W, Waldfahrer F, et al. Single-cycle induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or surgery in patients with head and neck cancer: what are the best predictors of remission and prognosis? *Cancer*. 2015;121(8):1214-22.
77. Yu J, Cooley T, Truong MT, Mercier G, Subramaniam RM. Head and neck squamous cell cancer (stages III and IV) induction chemotherapy assessment: value of FDG volumetric imaging parameters. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2014;58(1):18-24.
78. Akhurst T, Ng VV, Larson SM, O'Donoghue JA, O'Neel J, Erdi Y, et al. Tumor Burden Assessment with Positron Emission Tomography with. *Clin Positron Imaging*. 2000;3(2):57-65.
79. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8636-45.
80. Cacicedo J, Fernandez I, Del Hoyo O, Dolado A, Gomez-Suarez J, Hortelano E, et al. Should PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(9):1378-89.
81. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. The relationship between overall quality of life and its subdimensions was influenced by culture: analysis of an international database. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(8):788-95.
82. Abd El-Hafez YG, Moustafa HM, Khalil HF, Liao CT, Yen TC. Total lesion glycolysis: a possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2013;49(3):261-8.

83. Apostolova I, Steffen IG, Wedel F, Lougovski A, Marnitz S, Derlin T, et al. Asphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer. *European radiology*. 2014;24(9):2077-87.
84. Ryan WR, Fee WE, Jr., Le QT, Pinto HA. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *The Laryngoscope*. 2005;115(4):645-50.
85. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtness BA, Busse PM, Caudell JJ, et al. Head and neck cancers, version 2.2013. Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(8):917-23.
86. Hentschel M, Appold S, Schreiber A, Abolmaali N, Abramyuk A, Dorr W, et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(7):1203-11.
87. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son YI, Baek CH, Ahn YC, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparisons of volume-based metabolic parameters. *Head & neck*. 2013;35(1):15-22.
88. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):571-8.
89. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1705-15.
90. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1695-704.
91. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2735-43.
92. Budach W, Bolke E, Kammers K, Gerber PA, Orth K, Gripp S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015.
93. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):257-64.
94. Elias ST, Borges GA, Rego DF, LF ES, Avelino S, JN DEMN, et al. Combined paclitaxel, cisplatin and fluorouracil therapy enhances ionizing radiation effects, inhibits migration and induces G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis in oral carcinoma cell lines. *Oncol Lett*. 2015;10(3):1721-7.
95. Abgral R, Le Roux PY, Keromnes N, Rousset J, Valette G, Gouders D, et al. Early prediction of survival following induction chemotherapy with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) using FDG

PET/CT imaging in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(12):1839-47.

96. Gavid M, Prevot-Bitot N, Timoschenko A, Gallet P, Martin C, Prades JM. [18F]-FDG PET-CT prediction of response to induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: preliminary findings. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(1):3-7.

97. Kikuchi M, Nakamoto Y, Shinohara S, Fujiwara K, Yamazaki H, Kanazawa Y, et al. Early evaluation of neoadjuvant chemotherapy response using FDG-PET/CT predicts survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(3):402-10.

98. Powell C, Schmidt M, Borri M, Koh DM, Partridge M, Riddell A, et al. Changes in functional imaging parameters following induction chemotherapy have important implications for individualised patient-based treatment regimens for advanced head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2013;106(1):112-7.

## 8 ANEXOS

### 8.1 ANEXO 1



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA



Brasília, 07 de outubro de 2008.

À Senhora  
Nilce Santos de Melo  
Título do Projeto: Estadiamento do pescoço nos pacientes portadores de câncer de cavidade oral e orofaringe: estudo comparativo por meio do linfonodo sentinela e tomografia por emissão de pósitrons ( PET/CT FDG)  
Processo n.º 193.000.346/2008

Prezada Coordenadora,

É com satisfação que comunicamos a Vossa Senhoria que a proposta acima apresentada a esta FAPDF, em atendimento ao Edital 07/2008 – Demanda Induzida Políticas Públicas foi aprovada para receber o apoio na referida Chamada no montante de R\$37.000,00 (trinta e sete mil reais).

Solicitamos à VSa. que envie urgente a FAPDF até **10/10/2008**, os documentos abaixo citados e a adequação do seu projeto no montante aprovado:

BOLSA (R\$)	CUSTEIO (R\$)	CAPITAL (R\$)

#### Quadro de Usos e Fontes preenchido e assinado pelo Coordenador

O Conselho Diretor homologou a decisão do CNPq e aprovou a concessão do recurso, **com cortes**, no valor total acima descrito. Desse modo, a assinatura do Termo de Outorga e Aceitação fica condicionada à apresentação do novo Quadro de Usos e Fontes e Quadros Anexos já efetuados os cortes abaixo descritos:  
- R\$1.100,00 Ficando a critério a distribuição do valor aprovado.

1. Certidão Negativa de Débito com a Secretaria de Fazenda do Distrito Federal
2. Certidão conjunta Negativa de Débito de Tributos Federais e da dívida ativa da união
3. Cópia da Identidade, CPF e Comprovante de Residência.
4. Termo de Aceite da Instituição Executora assinado por um representante da Instituição
5. Quadro de Usos e Fontes assinado pelo Coordenador
6. Orçamento com base no valor aprovado pela FAPDF

Atenciosamente,

**Renato Fontes Guimarães**  
Diretor Técnico-Científico

**8.2 ANEXO 2**

Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

**PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

Registro do Projeto no CEP: **084/10**

Título do Projeto: “Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT FDG-18F) na avaliação da resposta terapêutica precoce (quimioterapia de indução) nos pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço”.

Pesquisadora Responsável: Renata Fockink dos Anjos

Data de Entrada: 24/06/10

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **084/10** com o título: “Uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT FDG-18F) na avaliação da resposta terapêutica precoce (quimioterapia de indução) nos pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço”, analisado na 7ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de agosto de 2010.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 11 de agosto de 2010.

  
Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB

## 8.3 ANEXO 3

### Termo de consentimento livre e esclarecido

#### FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA

**Título do Projeto: USO DA TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET/CT FDG-<sup>18</sup>F) NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA PRECOCE (quimioterapia de indução) NOS PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CABEÇA E PESCOÇO**

As informações abaixo descreverão o estudo para o qual o (a) senhor (a) está sendo convidado a participar. O pesquisador esclarecerá todas as dúvidas que tiver a respeito do estudo e desta carta. **Por favor, leia cuidadosamente e não deixe de perguntar qualquer coisa que considerar necessária sobre as informações fornecidas a seguir.**

Eu, \_\_\_\_\_, estou ciente que possuo uma doença grave chamada câncer de cabeça e pescoço, necessitando de tratamento e acompanhamento. Serei submetido a um exame na minha boca e pescoço. Depois, realizaremos dois tipos de exames por imagem descritos abaixo:

O primeiro exame chamado PET/CT FDG-<sup>18</sup>F usa a tomografia computadorizada (TC) que é um tipo de RX e duas injeções na veia do seu braço: o material radioativo chamado FDG-<sup>18</sup>F e o contraste da TC que fornecerão imagens do interior do seu corpo que nenhum outro exame oferece. A dose de radiação fornecida não é muito grande, sendo que o ganho do exame é maior do que o risco. O contraste usado na TC pode causar uma reação alérgica e por isso o(a) senhor(a) terá que tomar dois medicamentos: um para evitar alergia chamado Allegra<sup>R</sup> e o outro para evitar enjôo chamado Tagamet<sup>R</sup>; é o chamado preparo para o exame. Este exame será realizado em clínica particular de Brasília, localizada no Centro Clínico Sul. O outro tipo de exame chama-se ecografia com PAAF (biópsia guiada por ecografia) e será realizado no dia anterior ao exame descrito acima e após o término do tratamento. Este exame serve para guiar a agulha da biópsia que será colocada na lesão do meu pescoço para retirada de material que será encaminhado ao patologista com o objetivo de verificar se ainda existe doença. Este exame será realizado no Centro de Imagenologia do Hospital Universitário de Brasília.

Durante todos os exames, o pessoal médico e também as enfermeiras e técnicas estarão no mesmo ambiente e eu poderei ser removido (a) se for preciso. Estes exames podem durar de 20 a 120 minutos cada. A intenção da pesquisa é estudar a



## 8.4 ANEXO 4

### TIPOS DE CENSURA

São conhecidos três mecanismos de censura:

1. **Censura a direita (Tipo I):** Ocorre quando o evento de interesse não é observado devido à existência de um período pré-determinado;
2. **Censura do Tipo II:** Ocorre quando o estudo é terminado após ter ocorrido um número pré estabelecido do evento de interesse;
3. **Censura Aleatória:** A observação é retirada no decorrer do estudo sem ter ocorrido o evento de interesse ou encerrado o tempo de acompanhamento.

A análise de sobrevida envolve uma resposta temporal, comumente, observada por um longo período, para grupos de indivíduos com uma característica comum de interesse: a ocorrência de determinado evento. Porém ocorrem casos nos quais os indivíduos não apresentam o evento de interesse dentro do período do estudo, gerando informações incompletas ou parciais do tempo de sobrevivência. Esses casos têm suas características e informações analisadas e são denominados censuras. Os dados desses indivíduos são analisados independentemente da ocorrência do evento de interesse, o que permite, e é a vantagem desse tipo de análise, o uso de todas as informações coletadas ao longo do tempo, trazendo, assim, fidedignidade aos resultados da estimação do tempo de falha ou de sobrevida, ou seja, elimina omissões extinguindo o viés das conclusões.

