



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

JAYDA EIRAS RAMIM

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM  
TUMORES NEUROENDÓCRINOS TRATADOS COM DOTATATE-<sup>177</sup>LU**

**Orientador (es):** Prof. Dra. Anke Bergmann  
Prof. Dra. Priscilla Brunelli Pujatti

**RIO DE JANEIRO  
2019**



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

JAYDA EIRAS RAMIM

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM  
TUMORES NEUROENDÓCRINOS TRATADOS COM DOTATATE-<sup>177</sup>LU**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer  
como parte dos requisitos para obtenção do título de  
Mestre em Oncologia

**Orientador (es):** Prof. Dr<sup>a</sup>. Anke Bergmann  
Prof. Dr<sup>a</sup>. Priscilla Brunelli Pujatti

**RIO DE JANEIRO  
2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

R173a Ramim, Jayda Eiras  
Avaliação da qualidade de vida em pacientes com tumores neuroendócrinos tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>LU. / Jayda Eiras Ramim – Rio de Janeiro, 2019.  
68f.: il.  
Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

Orientadoras: Dra. Anke Bergmann  
Dra. Priscilla Brunelli Pujatti

1. Qualidade de Vida. 2. Tumores Neuroendócrinos. 3. Terapia Radionuclídica. 4. DOTATATE-<sup>177</sup>LU. I. Bergmann, Anke (Orient.). II. Pujatti, Priscilla Brunelli (Orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.99405

Catálogo na fonte  
Kátia Simões CRB7/5952



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

**Autor:** Jayda Eiras Ramim

**AValiação da Qualidade de Vida em Pacientes com Tumores  
Neuroendócrinos Tratados com Dotatate-<sup>177</sup>Lu**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Anke Bergmann  
Prof. Dr. Priscilla Brunelli Pujatti**

**Aprovada em:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr.** Gabriela Villaça Chaves - **Presidente**  
**Prof. Dr.** Andreia Cristina de Melo  
**Prof. Dr.** Paulo Henrique Rosado de Castro  
**Prof. Dr.** Raquel Ciuvalschi Maia – Suplente I  
**Prof. Dr.** Marcelo Gerardin Poirot Land – Suplente II

**RIO DE JANEIRO  
2019**

## **DEDICATÓRIA**

*Aos pacientes.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter guiado o meu caminho.

Aos meus pais Geórgia e Ademar, pelo amor incondicional, confiança e respeito às minhas decisões e por nunca deixarem que as dificuldades acabassem com meus sonhos.

Ao Wylisson pelo amor, incentivo, carinho e paciência.

À Priscilla Pujatti pela oportunidade de trabalhar e aprender com você. Obrigada por todos os conselhos, puxões de orelha e pelas reuniões científicas.

À orientadora Anke Bergmann por ter aceitado o convite para orientação, trabalho este que desenvolveu com dedicação e eficiência.

À equipe da radiofarmácia do INCA, Marcella, Malu e Tiago por ajudar na construção deste trabalho, por compartilhar os conhecimentos e ajuda na coleta de dados.

Aos amigos, pelas ótimas histórias vividas, pela amizade e por ajudar a tornar a vida muito mais divertida.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Oncologia pela preciosa contribuição na minha formação nesta jornada em busca do conhecimento, contribuindo para o meu crescimento profissional e pessoal.

Ao INCA, pelo apoio institucional e pela oportunidade de estudar em um centro de referência.

Que força é esta, eu não sei; tudo o que sei é que existe, e está disponível apenas quando alguém está num estado em que sabe exatamente o que quer, e está totalmente determinado a não desistir até conseguir.

Alexander Graham Bell

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Delineamento do estudo	29
<b>Figura 2</b>	Desenho esquemático da inclusão e seguimento dos pacientes deste estudo. Período de inclusão de março/2015 a abril/2019	32
<b>Figura 3</b>	Alterações dos domínios Saúde Global e Funcionais da QVRS EORTC-QLQ-C30 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 e 2019	37
<b>Figura 4</b>	Alterações dos Sintomas da QVRS EORTC-QLQ-C30 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 e 2019	38
<b>Figura 5</b>	Alterações da QVRS EORTC-QLQ-NET21 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 e 2019	39



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características sociodemográficas dos pacientes com TNE tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 a 2019 (n = 58)	33
<b>Tabela 2</b>	Características clínicas dos pacientes com TNE tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 a 2019 (n = 58).	34
<b>Tabela 3</b>	Domínios da QVRS avaliados pelo EORTC-QLQ-C30 no T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 e 2019	35
<b>Tabela 4</b>	Domínios da QVRS avaliados pelo EORTC-QLQ-NET.GI21 no T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE-GEP tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 e 2019	36
<b>Tabela 5</b>	Alterações clinicamente significantes (<10 pontos ou > 10 pontos) da QVRS segundo o questionário EORTC-QLQ-C30 nos períodos de seguimento dos pacientes com TNE-GEP tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 e 2019	41
<b>Tabela 6</b>	Alterações clinicamente significantes (<10 pontos ou > 10 pontos) da QVRS segundo o questionário EORTC-QLQ-NET.GI21 nos períodos de seguimento dos pacientes com TNE-GEP tratados com DOTATATE- <sup>177</sup> Lu no INCA entre 2015 e 2019	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b><sup>177</sup>Hf</b>	Háfnio-177
<b><sup>177</sup>Lu</b>	Lutécio-177
<b>5-HIAA</b>	5-hidroxi-indolácetico
<b>5-HT</b>	Serotonina
<b>CNE</b>	Carcinoma neuroendócrino
<b>DOTATATE</b>	DOTA-Tyr3-octreotate
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>FACIT-G</b>	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy General Questionnaire
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FOLFIRI</b>	Ácido folínico, 5-fluorouracil e irinotecano
<b>FOLFIRINOX</b>	Ácido folínico, 5-fluorouracil, irinotecano e oxaliplatina
<b>G1</b>	Grau 1
<b>G2</b>	Grau 2
<b>G3</b>	Grau 3
<b>GEP</b>	Gastroenteropancreático
<b>GH</b>	Hormônio do crescimento da hipófise
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>INCA</b>	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
<b>KPS</b>	Karnofsky Performance Status
<b>MEN-1</b>	Neoplasia endócrina múltipla 1
<b>mTOR</b>	Mammalian target of rapamycin (alvo da rapamicina nos mamíferos)
<b>OCT</b>	Octreotídeo
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saude
<b>QV</b>	Qualidade de vida
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>SC</b>	Síndrome carcinóide
<b>SEER</b>	Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SF-36</b>	Quality of Life Short Form Health Survey
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLP</b>	Sobrevida livre de progressão

<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SST</b>	Somatostatina
<b>TAD</b>	Tempo até a deterioração
<b>TGI</b>	Trato gastrointestinal
<b>TNE</b>	Tumor Neuroendócrino
<b>TRN</b>	Terapia radionuclídica
<b>TSH</b>	Hormônio estimulante da tireóide
<b>VHL</b>	Von-Hippel Lindau
<b>VIP</b>	Peptídeo intestinal vasoativo
<b>WHOQOL</b>	World Health Organization Quality of Life

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	v
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 Tumores Neuroendócrinos	15
2.1.1 Epidemiologia do TNE	15
2.1.2 Classificação dos TNE	16
2.1.3 Aspectos clínicos do TNE	16
2.1.4 Tratamento do TNE	18
2.1.5 Análogos da Somatostatina	19
2.1.6 Terapia Radionuclídica	20
2.2 Qualidade de Vida	22
2.3 Qualidade de Vida em Tumores Neuroendócrinos	25
3. OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo Geral	27
3.2 Objetivos específicos	27
4. METODOLOGIA	28
4.1 Delineamento e população do estudo	28
4.2 Coleta de dados	28
4.3 Análise de dados	31
4.4 Considerações Éticas	31
5. RESULTADOS	32
6. DISCUSSÃO	43
7. CONCLUSÃO	46
8. REFERÊNCIAS	47
9. APÊNDICES	55
10. ANEXOS	61



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Pós-graduação**

## **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

### **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM TUMORES NEUROENDÓCRINOS TRATADOS COM DOTATATE-<sup>177</sup>LU**

#### **RESUMO**

**Introdução:** Dentre os radiofármacos disponíveis no Brasil, o DOTATATE radiomarcado com Lutécio-177 (DOTATATE-<sup>177</sup>Lu) é utilizado para tratamento de tumores neuroendócrinos (TNE) que expressem receptores de somatostatina. Apesar da eficácia comprovada, poucos estudos relatam essa terapia sob a perspectiva do paciente e de sua qualidade de vida (QV). **Objetivo:** Avaliar as alterações na QV provocadas pela terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu em pacientes com TNE. **Metodologia:** Estudo observacional analítico do tipo coorte prospectivo, realizado no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no período de março de 2015 a abril de 2019. Foram incluídos pacientes adultos, elegíveis para terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu e que concordaram em participar do estudo. A terapia consiste na aplicação de 29,6 GBq (800 mCi) de DOTATATE-<sup>177</sup>Lu, divididos em quatro ciclos, com intervalo de 6 semanas. No início do seguimento (T1), foram coletadas informações sócio-econômicas e foram aplicados os questionários para avaliação da QV: EORTC QLQ-C30 v3 e o módulo específico para TNE EORTC QLQ-NET21. As entrevistas de seguimento foram realizadas no momento do 3º ciclo (T2) e 3 meses após o fim do tratamento (T3). O teste t-student para amostras pareadas foi usado para comparar a QV nos momentos T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub>. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com parecer número 1.026.183. **Resultados:** No período do estudo, 58 pacientes foram incluídos, destes, 10 tiveram a terapia suspensa e 10 não concluíram o seguimento. A média de idade foi 52,54 (±12,49) anos e a maioria era do sexo feminino (54,1%). O sítio mais prevalente foi o trato gastrointestinal (39,7%), seguido de pâncreas (27,6%), pulmão (17,2%), sítio primário oculto (10,3%). Todos os pacientes tinham estadió IV. A Saúde Global melhorou progressivamente entre os períodos T2 e T3 (p=0,022) e T1 e T3 (p=0,038). As escalas funcionais não apresentaram alterações significativas entre os períodos. Quanto aos sintomas, houve melhora significativa na náusea e vômito e dos sintomas gastrointestinais entre T2 e T3 (p=0,012 e 0,029) e T1 e T3 (p=0,012 e 0,011), respectivamente. Aplicando o critério de 10 pontos na diferença das pontuações dos domínios, observou-se que a maior proporção dos pacientes apresentou melhora na Função Emocional (42,1 %), Fadiga (44,7 %) e Dor (39,5 %) entre os períodos T1 e T3 e Sintomas Endócrinos (42,3%) e Sintomas Gastrointestinais (46,2%) no período T1 e T3. A Função Social teve maior proporção de melhora entre os períodos T2 e T3 (53,8%) e T1 e T3 (50,0%). Preocupação com a doença (38,5%) foi o único domínio em que a proporção de pacientes que pioraram superou os que mantiveram ou melhoraram no período T1 e T3. **Conclusão:** A terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu melhorou a saúde global e reduziu sintomas relacionados à doença, impactando positivamente na QVRS dos pacientes.



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Pós-graduação**

## **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

### **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM TUMORES NEUROENDÓCRINOS TRATADOS COM DOTATATE-<sup>177</sup>LU**

#### **ABSTRACT**

**Introduction.** Lutetium-177-radiolabeled DOTATATE (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE) is used to treat neuroendocrine tumors (NETs) expressing somatostatin receptors by radionuclide therapy (RNT). Despite its efficacy, few studies report this therapy from the patient's perspective and their quality of life. **Objective:** To evaluate changes in quality of life in NETs patients undergoing RNT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. **Methods:** Observational, prospective cohort study at the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA) from March 2015 to April 2019. Eligible criteria were adult patients selected for RNT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE who agreed to participate by signing Informed Consent Form. Therapy consisted in an intravenous administration of 29.6 GBq (800 mCi) of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, divided into four cycles, with interval of 6 weeks. At the beginning of the follow-up (T1), a socio-economic questionnaire and health-related quality of life (HRQoL) questionnaires EORTC QLQ-C30 v3 and its specific module for NETs EORTC QLQ-NET21 was filled out. Follow-up interviews were performed at 3rd cycle (T2) and 3 months after the end of treatment (T3). T-student test for paired samples was used to compare HRQL at T1, T2 and T3 moments. The work was approved by local ethics committee (protocol number 1.026.183). **Results:** Fifty-eight patients were included, 10 did not concluded RNT and 10 did not complete the follow-up. Mean age was 52.54 ( $\pm$  12.49) years and most of patients were female (54.1%). The most prevalent NET site was gastrointestinal tract (39.7%), followed by pancreas (27.6%), lung (17.2%) and unknown primary site (10.3%). All patients had stage IV cancer. Global Health progressively improved between the T2 and T3 ( $p = 0.022$ ) and T1 and T3 ( $p = 0.038$ ). Functional scales did not change significantly between analyzed periods. Symptoms scale evaluation showed a significant improvement in nausea and vomiting and gastrointestinal symptoms between T2 and T3 ( $p = 0.012$  and  $0.029$ ) and T1 and T3 ( $p = 0.012$  and  $0.011$ ), respectively. All other symptoms did not change during follow-up. Applying 10-point score difference criteria to determine patients' clinical improvement, it was observed that highest patients' rates improved Emotional Function (42.1%), Fatigue (44.7%) and Pain (39.5%) between T1 and T3 and Endocrine Symptoms (42.3%) and Gastrointestinal Symptoms (46.2%) between T1 and T3. Social Function had greater improvement between T2 and T3 (53.8%) and T1 and T3 (50.0%). Disease worries (38.5%) between T1 and T3 was the single domain in which the rate of patients who worsened was higher than those who maintained or improved. **Conclusion:** RNT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE improved patients' global health and reduced disease-related symptoms. RNT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE positively changed NETs patients' HRQoL.

## 1. INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são uma neoplasia rara, no entanto há um aumento substancial de sua incidência e prevalência nas últimas quatro décadas (DASARI *et al.*, 2017). São considerados tumores de comportamento biológico heterogêneo, frequentemente caracterizados pela secreção de hormônios como somatostatina (SST) e serotonina. Como consequência, os pacientes podem apresentar sintomas devido à hipersecreção hormonal como *flushing*, diarreia e broncoespasmo (KULKE *et al.*, 2012).

A cirurgia é o tratamento curativo de escolha nos estadios iniciais da doença. Porém, na doença avançada, os análogos da SST, como o octreotídeo (OCT), são a primeira linha de tratamento usados tanto no controle do crescimento tumoral, como na palição dos sintomas hormonais (BOUDREAUX *et al.*, 2010).

O DOTATATE-<sup>177</sup>Lu é um análogo da SST radiomarcado empregado no tratamento dos TNE metastáticos que expressem receptores de SST (KAM *et al.*, 2012). Nos últimos anos vem ganhando destaque na literatura mundial como método eficaz no tratamento desses tumores. Além dos resultados no controle da progressão da doença e até remissão tumoral em alguns casos (STROSBURG *et al.*, 2017), o DOTATATE-<sup>177</sup>Lu também tem mostrado desfechos positivos na qualidade de vida (QV) (KHAN *et al.*, 2011; STROSBURG *et al.*, 2018).

A QV dos pacientes com TNE avançado pode ser profundamente alterada pelos sintomas relacionados à progressão da doença. As opções terapêuticas para alívio desses sintomas são limitadas, e muitas vezes a toxicidade do tratamento superam os benefícios. Assim, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é um critério de grande valor na tomada de decisão da abordagem terapêutica nesses casos (SINGH *et al.*, 2017).

A análise da QVRS considera o impacto da doença em parâmetros como o estado físico, funcional, psicológico, social, espiritual, bem estar e sexualidade (ZANDONAI *et al.*, 2010). O grande número de estudos publicados recentemente reforça que a QVRS é um item fundamental na abordagem atual do câncer e deve ser levada em conta para avaliação das funções eventualmente alteradas pela doença e/ou durante o tratamento (AARONSON *et al.*, 1993).

Entretanto, os estudos que avaliaram o impacto da terapia radionuclídica (TRN) na QVRS dos pacientes com TNE são escassos, e nenhum, até o momento, foi realizado no contexto da população brasileira.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Tumores Neuroendócrinos

Os TNE são um grupo heterogêneo de neoplasias que tem em comum sua origem nas células secretórias do sistema endócrino difuso. Em teoria podem surgir em qualquer órgão do corpo, mas os originados no trato gastroenteropancreático (GEP) são mais comumente documentados, representando 65% de todos os TNE, e no pulmão (25%) (ORONSKY *et al.*, 2017).

#### 2.1.1 Epidemiologia do TNE

A incidência dos TNE tem aumentado nas últimas quatro décadas. De acordo com dados americanos do programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* a incidência anual de TNE ajustada por idade aumentou de 1,09/100.000 pessoas em 1973 para 6,98/100.000 pessoas em 2012 nos Estados Unidos (DASARI *et al.*, 2017).

Esse aumento das taxas de incidência também é observado em outros países. Mais especificamente, para o subgrupo de TNE-GI, Ellis e colaboradores revisaram as taxas de incidência no Reino Unido entre 1971 e 2006. Nesse período, 10.324 casos de TNE foram identificados a partir do registro de câncer de base populacional. Eles relatam um aumento geral por 100.000 pessoas, de 0,27 para 1,32 nos homens e 0,35 para 1,33 nas mulheres (ELLIS; SHALE; COLEMAN, 2010). A prevalência também sofreu um aumento substancial nas últimas décadas, reflexo da maior incidência e da natureza indolente dos TNE (DASARI *et al.*, 2017).

Até o momento, não há dados oficiais sobre a incidência de TNE no Brasil, o que dificulta a percepção da magnitude do problema na nossa população.

A mediana de sobrevida é de cerca de nove anos, mas pode ser bastante variável levando em consideração as características clínicas do tumor. Dependendo do grau do tumor e a localização do sítio primário, a sobrevida pode variar de 12 meses no TNE metastático a mais de 30 anos quando a doença é localizada (DASARI *et al.*, 2017).

A maioria dos TNE são esporádicos, mas também existe uma parcela que pode surgir de síndromes familiares herdadas, incluindo a síndrome da neoplasia endócrina múltipla 1 (MEN-1), síndrome de Von-Hippel Lindau (VHL), esclerose tuberosa e neurofibromatose tipo 1. Ainda não há indícios de fatores de risco que favoreçam o aparecimento de TNE.



### 2.1.2 Classificação dos TNE

Os TNE podem ser classificados de acordo com aspectos morfológicos e taxa de proliferação, e estes são determinantes cruciais do comportamento clínico desses tumores. O grau se refere à atividade proliferativa das células tumorais e os principais critérios para determiná-lo são a contagem mitótica e o Ki-67. Já a diferenciação tumoral pode ser entendida como a extensão das células tumorais que preservaram suas características morfológicas originais (KIESEWETTER; RADERER, 2018).

O grau do tumor pode ser definido numericamente, em que tumores de baixo-grau, grau 1 (G1) apresentam índice Ki-67 de 0% a 2%, grau intermediário, grau 2 (G2) índice de Ki-67 entre 3% e 20%, e tumores de alto grau (G3) possuem índice de Ki-67  $\geq 20\%$ . Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), TNE bem diferenciados são aqueles com um índice Ki-67  $\leq 20\%$  (incluindo G1 e G2); e tumores altamente proliferativos indiferenciados, que possuem Ki-67  $> 20\%$ , são denominados carcinoma neuroendócrino (CNE) (BOSMAN *et al.*, 2010).

Além disso, a classificação de TNE pancreáticos da OMS 2017 acrescentou uma nova categoria denominada “TNE G3”, abordando um grupo de pacientes com alto índice de proliferação, mas com morfologia bem diferenciada (WHO *et al.*, 2017). Isto confirma a observação clínica de que alguns pacientes com tumores G3 têm um curso clínico mais indolente, correlacionado com uma diferenciação endócrina observada na histologia (BASTURK *et al.*, 2015). Isto é de relevância clínica, pois enquanto os CNE são tratados com quimioterapia baseada em platina, os TNE G3 não parecem responder de forma satisfatória à essa terapia e são potencialmente elegíveis a tratamentos baseados na terapia de TNE bem diferenciados (RINKE; GRESS, 2017).

### 2.1.3 Aspectos clínicos dos TNE

Os TNE são caracterizados pela taxa de crescimento relativamente lenta e a habilidade de secretar uma variedade de peptídeos hormonais e aminas biogênicas, de acordo com a sua origem (VAN DER LELY; DE HERDER, 2005).

Os TNE-GEP incluem tumores carcinóides do trato gastrointestinal (TGI) e TNE pancreáticos (TNEp) (PANZUTO *et al.*, 2005). Considerando que tumores carcinóides são originários de células enterocromafins do intestino ou de Kulchitsky, os TNEp surgem nas

ilhas de Langerhans, embora uma hipótese de uma origem alternativa nos precursores do epitélio ductal foi levantada (VORTMEYER *et al.*, 2004).

Os TNE-GEP podem apresentar-se como tumores funcionantes ou não-funcionantes, baseado na sua capacidade de secretar certos hormônios, que podem ter características clínicas baseadas em seu local de origem. Quanto a localização, uma das classificações aceitas é baseada na origem embriológica do tecido. Os TNE do *foregut* é a designação dos tumores gastroduodenais, *midgut* se refere aos tumores originados no jejuno, íleo e ceco e tumores no cólon distal e reto representam os do *hindgut* (CIVES; STROSBURG, 2018).

Os principais marcadores tumorais presentes são as cromograninas (A, B e C) e sinaptofisina, embora a cromogranina A tenha maior destaque na avaliação e acompanhamento destes tumores, assim como a presença na urina de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA).

Os TNE são capazes de sintetizar inúmeras substâncias biologicamente ativas, como vários peptídeos e fatores de crescimento, que são capazes de produzir sintomas nos pacientes, dando origem a síndromes clínicas específicas (HOFLAND *et al.*, 2019). O exemplo clássico de síndrome hormonal causada pelos TNE é a síndrome carcinóide (SC). Descrita pela primeira vez em 1931, esta síndrome é caracterizada pela ocorrência de movimentos intestinais aumentados, rubores cutâneos (*flushing*) e broncoespasmos, a longo prazo, cursam com alterações fibróticas no mesentério e nas válvulas cardíacas (VAN DER LELY; DE HERDER, 2005). O quadro clínico típico da síndrome carcinóide, que ocorre em 18% dos indivíduos com tumor carcinóide, caracteriza-se por ondas de calor, vermelhidão, diarreia, dor abdominal e, menos frequentemente, lacrimejamento, sudorese profusa, telangectasias, fibrose cardíaca e manifestações cutâneas (do tipo pelagra), devido à falta de niacina.

O principal mediador da síndrome é a liberação de serotonina (5-hidroxitriptofano, 5-HT) na circulação sistêmica. Uma das características do TNE é a síntese, armazenamento e secreção de 5-HT, que em seguida é metabolizada no fígado em ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) e excretada na urina. Devido, principalmente, à presença de metástases no fígado, este deixa de converter a 5-HT em 5-HIAA e o excesso alcança a circulação sistêmica. (PANZUTO *et al.*, 2005).

Outra característica dos TNE é a alta expressão de receptores de somatostatina (SST). Os receptores de SST são receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembrana e são divididos em cinco subtipos (rSST<sub>1</sub> a rSST<sub>5</sub>). Nos TNE os receptores de SST modulam a proliferação celular, a síntese de proteína e regulam a secreção de hormônios

por neutralização do estímulo secretor através de receptores  $\beta$  adrenérgicos e adenilciclase (HANKUS; TOMASZEWSKA, 2016).

Os TNE bem diferenciados possuem uma super expressão de receptores de SST quando comparado com os tumores indiferenciados. E nesses tumores há uma predominância da expressão de receptores do tipo rSST<sub>2</sub>. Baseado nessa característica, logo surgiu uma classe de medicamentos denominada análogos da somatostatina, que se tornaram uma ferramenta fundamental para o estudo diagnóstico dos TNE pela medicina nuclear, bem como um importante instrumento para controle sintomático da síndrome carcinóide (MAZZIOTTI *et al.*, 2017).

#### **2.1.4 Tratamento do TNE**

A cirurgia é o tratamento de escolha para TNE localizado, e tem propósito curativo tanto para TNE GEP, quanto para TNE pulmonar (CAPLIN *et al.*, 2015; PARTELLI *et al.*, 2017). No entanto, cerca de 40% dos TNE já são diagnosticados no estágio avançado, com metástases a distância, impossibilitando o tratamento cirúrgico curativo (CIVES; STROSBERG, 2015). Contudo, os tumores recorrentes ou disseminados requerem avaliação quanto ao benefício da cirurgia. Em alguns casos, a excisão do tumor primário é proposta para aqueles pacientes que estão apresentando sintomas como dor, sangramento ou obstrução intestinal (CIVES; STROSBERG, 2018).

A quimioterapia a base de platina representa a terapia padrão do TNE de alto grau (Ki67 > 20%) ou CNE indiferenciado. Regimes a base de platina e etoposídeo demonstraram taxa de resposta variando de 42% a 67% (CIVES; STROSBERG, 2018). Como segunda linha, tanto o protocolo FOLFIRI (ácido folínico, 5-fluorouracil e irinotecano), como o FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracil, irinotecano e oxaliplatina) tem apresentado resultado em pacientes após progressão de doença com os regimes baseados em platinas (HENTIC *et al.*, 2012; ZHU *et al.*, 2015).

No entanto, cabe ressaltar que nos tumores de baixo grau (graus 1 e 2), a quimioterapia citotóxica ou radioterapia externa não são eficazes, pois requerem um alto índice de proliferação celular. Outras alternativas terapêuticas para estes pacientes são empregadas, e entre elas a embolização hepática nos casos de metástase hepática e o uso de agentes biológicos como everolimus e sunitinib (TSOLI *et al.*, 2019).

O uso de inibidores de mTOR, como o everolimus, é sustentado por estudos que sugerem uma influência da via da rapamicina (mTOR) na tumorigênese do TNE. O

everolimus tem sido extensivamente estudado nos ensaios RADIANT, levando à sua aprovação para TNE- GEP, pulmonar e origem desconhecida, independente do *status* funcional (YAO *et al.*, 2011). No ensaio RADIANT4, o everolimus resultou em uma sobrevida livre de progressão (SLP) mediana de 11,0 meses *versus* 3,9 meses (HR 0,48, IC 95% 0,35-0,67) no braço placebo para TNE-GI, pulmonar e de sítio primário oculto (YAO *et al.*, 2016).

### 2.1.5 Análogos da Somatostatina

A SST foi descoberta na década de 60 por Krulich e colaboradores, isolada pela primeira vez em humanos em 1973 e descrita como um fator hipotalâmico regulador da secreção do hormônio do crescimento. Mais tarde foi identificada nas células delta das ilhotas de Langerhans e em células semelhantes do TGI e sistema nervoso central (SNC) (BRAZEAU *et al.*, 1973).

A somatostatina inibe a liberação do hormônio estimulante da tireóide (TSH), hormônio do crescimento da hipófise (GH), hormônios intestinais (gastrina, motilina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e hormônios pancreáticos (insulina e glucagon). Portanto, o uso terapêutico deste polipeptídeo gera bloqueio da liberação hormonal em tumores endócrinos secretores (insulinomas, glucagonomas, VIPomas), tumores carcinóides e adenomas secretores do hormônio do crescimento (BATTERSHILL; CLISSOLD, 1989). Porém, a sua utilidade clínica era limitada devido à meia-vida muito curta, aproximadamente 2 minutos. Para melhorar a farmacocinética da SST foram, então, desenvolvidos análogos com meia-vida mais prolongada (CIVES; STROSBURG, 2015).

Em 1979 Bauer sintetizou a octreotida, um octapeptídeo, derivado sintético da SST, que mantém a afinidade pelos receptores de SST, mas com meia-vida cerca de 30 vezes maior que a da SST. Os estudos clínicos com a octreotida tiveram início em 1982, sob a liderança de Allan Harris (BATTERSHILL; CLISSOLD, 1989). Em 1988, seu uso foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para o controle de sintomas em pacientes com síndrome carcinóide, dentre outras indicações relativas à produção e secreção excessiva de peptídeos (MITTRA, 2018).

Embora os análogos da SST tenham sido originalmente desenvolvidos para a inibição do perfil secretório de TNE funcionantes, os dados pré-clínicos iniciais sugeriram efeitos antiproliferativos por meio de *crosstalk* inibitório dependente de receptores de SST na sinalização autócrina e na secreção do fator de crescimento (CAKIR; DWORAKOWSKA;

GROSSMAN, 2010). Finalmente, no final dos anos 2000, o ensaio PROMID (Octreotida LAR 30 mg a cada 28 dias vs placebo) e mais tarde o ensaio CLARINET (Lanreotida LAR 120mg a cada 28 dias vs placebo) mostraram que os análogos da SST são capazes de desacelerar o crescimento do tumor (CAPLIN *et al.*, 2014; RINKE *et al.*, 2009). Ambos os estudos demonstraram um benefício significativo de SLP comparado ao placebo e resultaram na aprovação de análogos da SST para TNE-GEP avançado e TNE de sítio primário oculto. Já no TNE pulmonar, os análogos SST são cada vez mais utilizados como tratamento de primeira linha em carcinóides típicos e atípicos, mas não há dados randomizados disponíveis para confirmar esta abordagem (CAPLIN *et al.*, 2015).

### 2.1.6 Terapia Radionuclídica

Uma modalidade de tratamento para TNE, mais particularmente para aqueles que superexpressam receptores de SST, como os tumores carcinóides, gastrinomas, tumores do TGI e pancreático, vem ganhando cada vez mais destaque na literatura mundial. Trata-se do uso de isótopos radioativos acoplados à análogos de SST. Estes radiofármacos são capazes de conduzir doses terapêuticas de radiação para o tumor com extrema precisão e baixa toxicidade ao se ligarem aos receptores nas membranas celulares tumorais (KALTSAS *et al.*, 2005; VAN ESSEN *et al.*, 2007).

O isótopo radioativo mais utilizado atualmente é o Lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ). O  $^{177}\text{Lu}$  é um radioisótopo emissor de partículas  $\beta^-$  com  $E_{\beta(\text{max})}$  de 497 keV (78,6 %), 384 keV (9,1 %) e 176 keV (12,2 %), decai para o isótopo estável háfnio-177 ( $^{177}\text{Hf}$ ) e possui meia vida de 6,65 dias. A partícula  $\beta^-$  emitida tem uma baixa penetração no tecido, em torno de 2mm. O decaimento é acompanhado pela co-emissão de fótons  $\gamma$  de baixa energia,  $E_{\gamma} = 113$  keV (6,6 %), 208 keV (11 %). Essa característica permite a geração simultânea de imagens cintilográficas pós-administração para verificar a distribuição do radiofármaco, além de permitir o cálculo da dose absorvida pelo tecido (BAKKER *et al.*, 2006; DASH; PILLAI; KNAPP, 2015).

O análogo da SST é radiomarcado com o Lutécio-177 formando o  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr3-octreotate (DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$ ) e tem maior afinidade pelo receptor de SST 2. Esta característica é importante quando se objetiva administrar maiores doses de radiação sem, no entanto, aumentar a dose potencial para órgãos críticos (MITTRA, 2018).

Em teoria, todos os tumores que apresentam captação do radiotraçador na cintilografia com  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotida (Octreoscan) poderiam ser tratados com DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$ . Entretanto, devido ao potencial de morbidade, a seleção dos pacientes deve ser cuidadosa. A impossibilidade de cura cirúrgica deve ser observada para inclusão de um paciente em protocolo de tratamento com análogo da SST radiomarcado. Além disso, alta densidade de receptor de SST deve ser documentado, por meio cintilográfico utilizando o Escore de Krenning ou por tomografia por emissão de pósitron (PET) com derivados da SST radiomarcados. Pelo risco potencial de nefrotoxicidade, devido sua eliminação renal exclusiva, e toxicidade hematológica, alguns pré-requisitos mínimos devem ser atendidos, como a avaliação do hemograma e da função renal dos pacientes (HICKS *et al.*, 2017; MITTRA, 2018; TEUNISSEN *et al.*, 2005).

Em 2003, o primeiro estudo clínico com DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$  começou a ser conduzido. O grupo acompanhou 35 pacientes por 6 meses após o término dos quatro ciclos de tratamento do radiofármaco. Os pacientes receberam doses terapêuticas de 3,7 a 7,4 GBq por ciclo, com dose total acumulada de 22,2 a 29,6 GBq, com intervalos de 6-9 semanas entre ciclos. Os autores relataram remissão completa em 3%, remissão parcial em 12%, doença estável em 41% e progressão da doença em 21% dos pacientes tratados (KWEKKEBOOM *et al.*, 2003).

Dois anos depois, o mesmo grupo publicou o desfecho do tratamento com o mesmo radiofármaco em um grupo maior de pacientes; 131 pacientes foram tratados com uma dose cumulativa de 22,2 e 29,6 GBq (600 e 800 mCi). Foi relatado resposta completa em 2% dos casos, remissão parcial em 32 pacientes (26%), resposta mínima em 24 (19%), doença estável em 44 (35%) e progressão da doença em 22 casos (18%). Observou-se também poucos eventos adversos: um paciente desenvolveu insuficiência renal e outro desenvolveu síndrome hepatorenal e toxicidade hematológica grau 3 e 4 ocorreu em menos de 2% dos casos (KWEKKEBOOM *et al.*, 2005).

Na última década, diversos estudos foram publicados avaliando a eficácia da terapia com este radiofármaco, compatível com os resultados da literatura (BODEI *et al.*, 2011; DELPASSAND *et al.*, 2014; KUNIKOWSKA *et al.*, 2011; PAGANELLI *et al.*, 2014; VORSTER *et al.*, 2018). Recentemente, o estudo NETTER-1, primeiro ensaio-clínico controlado, multicêntrico de fase 3 publicado, avaliou a terapia com DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$  em pacientes com TNE de baixo grau ( $\text{Ki-67} < 20\%$ ), metastático e inoperável. Este estudo randomizou 229 pacientes em dois grupos: 116 tratados com DOTATATE- $^{177}\text{Lu}$  (7.4 GBq em cada ciclo, totalizando 4 ciclos) e 113 tratados com Octreotida LAR 60mg a cada 4 semanas (controle). A inclusão dos pacientes foi concluída em abril de 2015, e ainda não foi concluído

o tempo de seguimento. A análise interina mostra que pacientes tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu tem 79% menor risco de progressão ou morte do que aqueles do grupo controle (HR 0.21; IC95% 0.13 a 0.33; p<0.001), com SLP de 40 meses no grupo intervenção, comparada com 8,4 meses no grupo controle (STROSBURG *et al.*, 2017).

O tratamento com análogo da SST marcado com <sup>177</sup>Lu é atualmente uma opção terapêutica para pacientes com doença avançada, com metástases disseminadas, que não podem ser submetidos a ressecção cirúrgica ou quimioembolização; além de apresentar poucos efeitos-colaterais. A Sociedade Europeia de Tumor Neuroendócrino (ENETS) recomenda o uso da TRN com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu como segunda linha após progressão da doença com análogos da SST, ou como terceira linha após falha do everolimus (PAVEL *et al.*, 2016).

O Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), é um dos pioneiros na terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu para TNE metastáticos no Brasil. O primeiro caso tratado foi em 2010 e até o presente são 112 pacientes tratados ou em tratamento. Tem o maior número de pacientes tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no país, podendo ser considerado uma referência nacional da área.

## 2.2 Qualidade de Vida

Desde antiguidade a humanidade direciona seus esforços para o melhoramento das condições de vida, elevando a expectativa do padrão existente. Essa tendência natural desperta no homem a busca constante e interminável por qualidade de vida (QV). Uma das referências mais antigas sobre o tema é de Aristóteles (384-322 a.C.) que escreveu: *"Quer a pessoa mais modesta ou a mais refinada...entende 'vida boa' ou 'estar bem' como a mesma coisa que 'estar feliz'. Mas o que é entendido como felicidade é discutível ... uns dizem uma coisa e outros outra e a mesma pessoa diz coisas diferentes em tempos diferentes: quando está doente pensa que a saúde é a felicidade; quando está pobre felicidade é a riqueza"* (PIMENTEL, 2003).

Alguns autores consideram que o interesse pelos estudos sobre QV está na Medicina. As primeiras publicações na literatura médica sobre QV surgiram no início da década de 70 (ELWOOD, 1972), mas é a partir de 1990 que este interesse foi consolidado. A Oncologia foi uma das primeiras áreas da Medicina a incorporar a QV no manejo dos doentes (SITLINGER; ZAFAR, 2018). A QV emergiu como um tópico central na Oncologia no início dos anos 80,

paralelamente ao desenvolvimento das inúmeras abordagens tecnológicas utilizadas no tratamento do câncer.

A análise da QV permite identificar as necessidades de saúde de uma população, por aumentar a evidência nos processos de tomadas de decisão, constituindo modelos de boas práticas, apoiar o investimento em pesquisas e racionalizar os recursos, firmar e aprofundar os ganhos em saúde, alcançar eficácia na prática clínica e eficiência nos resultados (CHEN; OU; HOLLIS, 2013). (Bowling, 2001; Ware, 1991)

A QV abrange todos os campos da vida de um indivíduo, é mutável com o passar do tempo, variando de indivíduo para indivíduo, de cultura para cultura e até mesmo com o próprio indivíduo em diferentes períodos. Sendo assim a QV inclui aspectos como capacidade funcional, nível socioeconômico, estado emocional, interação social, atividade intelectual, auto-cuidado, suporte familiar, estado de saúde, valores culturais, éticos e a religiosidade, estilo de vida, satisfação com o emprego, atividades diárias e com o ambiente em que se vive (Aguiar MIF *et al.*, 2011; WHOQOL, 1995).

A QV pode ser definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, dentro do contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (OMS, 1997) e é multifatorial. Para distinguir entre QV com um significado mais genérico, da QV que mais se relaciona com o processo saúde-doença, usa-se a expressão Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS). O FDA define QVRS como “um conceito multidomínio que representa a percepção geral do paciente sobre o efeito da doença e do tratamento nos aspectos físicos, psicológicos e sociais da vida” (FDA, 2006). Isto é, a percepção da mudança do estado de saúde pelo indivíduo e o impacto dessa mudança na sua qualidade de vida (OMS, 1997)

Atualmente, além dos pretendidos efeitos em termos de resposta tumoral, sobrevida, e palição da doença, melhorar a QVRS é objetivo dos cuidados de saúde (BASCH *et al.*, 2014; CHEN; OU; HOLLIS, 2013), além de estar entre os desfechos primários aceitos em estudos clínicos pelo FDA devido à sua reconhecida importância para os pacientes (SITLINGER; ZAFAR, 2018). Especialmente com o movimento direcionado a um sistema de saúde mais centrado no paciente, a incorporação da perspectiva subjetiva do próprio desempenha um papel fundamental no envolvimento do paciente nos cuidados de saúde, aumentando assim o seu empoderamento e satisfação (GREENHALGH, 2009; MOINPOUR *et al.*, 1989).

As formas de avaliar a QVRS devem abranger vários domínios da vida do indivíduo: (i) o estado funcional, com o objetivo de avaliar a capacidade de executar um conjunto de atividades que são normais para a maioria das pessoas, incluindo o auto-cuidado, a mobilidade, funcionalidade, cognição e a capacidade de desempenho do papel social; (ii) os



sintomas físicos, com o objetivo de avaliar a relação entre a doença e o tratamento onde se inclui a dor, dispnéia, insônia, vômitos, entre outros; o status psicológico, com o objetivo de avaliar o estado mental do paciente abrangendo o stress psicológico, a ansiedade e a depressão; (iii) o funcionamento social, com o objetivo de avaliar as relações inter e intrapessoal no qual fazem parte as relações com a família, o meio social e suas participações em atividades sociais e a avaliação global com o objetivo de que o paciente se auto-avale, visto que a QV é um somatório de todos estes componentes (Silva *et al*, 2003).

Existem instrumentos para avaliar a QV em diferentes condições ou doenças específicas, os quais são sensíveis às variações que ocorrem na população alvo e também para pesquisar particularidades da condição clínica a ser avaliada. Os questionários são os principais instrumentos (GORDIA *et al.*, 2011). Alguns questionários gerais de QVRS encontrados na literatura que vem sendo utilizados em pacientes oncológicos são: *World Health Organization Quality of Life Bref* (WHOQOL-BREF), *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy General Questionnaire* (FACIT-G), *Quality of Life Short Form Health Survey* (SF-36), e o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

A "*European Organization Research for Treatment of Cancer*" (EORTC) iniciou, em 1986, o desenvolvimento de um questionário de QV para doentes oncológicos. O questionário EORTC QLQ-C30 possui 30 perguntas divididas em cinco escalas funcionais (física, total, cognitiva, emocional e social), escalas de sintomas (fadiga, náusea e vômito, dor, dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldade financeira) e saúde global. Os escores variam de 0 a 100, em que 0 representa um pior estado de saúde e 100 o melhor, para as escalas funcionais e de saúde global. Para os sintomas, o valor do escore mais alto representa mais sintomas, e pior QVRS (AARONSON *et al.*, 1993).

O EORTC QLQ-GI.NET21 é um questionário suplementar especificamente para pacientes com TNE-GI. Esse questionário compreende 21 questões e é dividido em 5 escalas (sintomas endócrinos, sintomas gastrointestinais, sintomas relacionados ao tratamento, função social, preocupações com a doença) e 4 itens únicos (dor muscular ou óssea, função sexual, função comunicação/informação e imagem corporal). Os escores também variam de 0 a 100, em que valores mais próximos de 100 representam pior estado de saúde e consequentemente pior QVRS (YADEGARFAR *et al.*, 2013).

### 2.3 Qualidade de Vida em Tumores Neuroendócrinos

A QVRS de pacientes com TNE pode ser afetada pelos sintomas relacionados à progressão da doença e à produção de hormônios. Alguns estudos que mediram a QVRS em pacientes com TNE encontraram uma pior QV geral em comparação com a população geral dos Estados Unidos (BEAUMONT *et al.*, 2012) e Noruega (FRÖJD *et al.*, 2007). Beaumont e cols. (2012) descobriram que os escores de funcionalidade física, saúde global e vitalidade eram significativamente piores nos pacientes com TNE que na população geral dos EUA. Este estudo também constatou que a presença de sintomas endócrinos como diarreia e *flushing* foram associados com a deteriorização da QV nessa amostra (BEAUMONT *et al.*, 2012).

As opções terapêuticas para o controle da progressão da doença são limitadas, e às vezes as toxicidades do tratamento não superam os benefícios. Assim, melhorar a QVRS torna-se um importante critério da conduta clínica. Pearmann e cols (2015) avaliaram o impacto do tratamento na QV de 663 pacientes com TNE e descobriram que no grupo de indivíduos que realizaram apenas cirurgia os escores função física, fadiga, dor, função social, saúde física e mental geral foram melhores que nos pacientes que realizaram outros tratamentos. Os resultados também sugerem associação entre episódios de diarreia e *flushing* com pior QV (PEARMAN *et al.*, 2016).

Apesar do interesse científico em avaliar a QVRS em pacientes com TNE, o conhecimento sobre a temática ainda é escasso. Em uma revisão sobre QVRS e TNE foi identificada a necessidade de explorar mais o assunto em estudos longitudinais e de alta qualidade. Segundo os autores, a aplicação dos resultados da QVRS na prática clínica é dificultada tanto pela carência de estudos, quanto pelas limitações metodológicas dos existentes. Dados de QVRS de alta qualidade são de extrema importância dado seu impacto na política de saúde e na prática médica (MARTINI *et al.*, 2016). O estudo da QVRS e o conhecimento quanto aos domínios afetados pela doença e pelo tratamento permite a condução de estratégias clínicas voltadas para o alívio dos sintomas e melhor bem estar do paciente.

Quando o objetivo é relatar a QVRS segundo as novas abordagens terapêuticas para TNE, o assunto é ainda mais precário. Até o presente, poucos estudos avaliaram o impacto da TRN com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu na QVRS dos pacientes. O primeiro analisou a QVRS em 50 pacientes com TNE-GEP metastático através do questionário EORTC-QLQ-C30 antes do DOTATATE-<sup>177</sup>Lu e após 6 semanas do último ciclo. Os pacientes do estudo obtiveram aumento de 9 pontos na escala de saúde global. Função total, emocional e social também

apresentaram melhora significativa. Os sintomas fadiga, dor e insônia reduziram significativamente no estudo. (TEUNISSEN; KWEKKEBOOM; KRENNING, 2004).

Em outro estudo, com maior número de pacientes incluídos, avaliou os efeitos do DOTATATE-<sup>177</sup>Lu na QV em 265 pacientes com TNE. Foi encontrada uma relação entre a resposta do tumor e a melhora na qualidade de vida. Esse trabalho também concluiu que a TRN foi capaz de melhorar significativamente a saúde global, KPS e sintomas (KHAN *et al.*, 2011).

Marinova e cols (2017) estudaram o impacto na QVRS em 68 pacientes com TNE pancreático. A QVRS foi avaliada por meio do questionário da EORTC-QLQ-C30, que foi aplicado no pré terapia e três meses após cada um dos quatro ciclos, dessa forma abrangendo todo o tratamento. Na análise pré-pós terapia foi encontrada melhora significativa na saúde global, função social, fadiga e perda de apetite (MARINOVA *et al.*, 2018).

Um estudo analisou a QVRS de pacientes com TNE-GI inscritos no estudo NETTER-1 calculando o tempo até a deterioração (TAD). Os pacientes completaram o questionários de QV EORTC QLQ-C-30 e G.I.-NET21 no início e a cada 12 semanas até a progressão da doença. Os resultados foram convertidos para uma escala de 100 pontos e um declínio  $\geq 10$  pontos do início da terapia para um indivíduo foi considerado clinicamente significativo. Os resultados mostraram melhora clínica e estatisticamente significativa no TAD de saúde global (HR 0,41), função física (HR 0,52) e função total (HR 0,58) no grupo tratado com <sup>177</sup>Lu-Dotatate em comparação com a octreotida em altas doses. Com relação aos sintomas, houve melhoria significativa no TAD de diarreia (HR 0,47), dor (HR 0,57), fadiga (HR 0,62) entre outros sintomas. Não houve domínios em que a melhoria no TAD foi vista no braço controle. Desta forma, foi observado que a TRN não só melhora a SLP, mas também atrasa a progressão dos sintomas e o declínio na QVRS (STROSBERG *et al.*, 2018).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar as alterações na QVRS de pacientes com TNE e tratados com terapia radionuclídica com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Determinar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA);
2. Determinar a QVRS dos pacientes tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu antes, durante e após a TRN;
3. Comparar a QVRS dos pacientes antes, durante e após a TRN.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Delineamento e população do estudo**

Foi conduzido um estudo de coorte, prospectivo com os pacientes do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA) encaminhados para terapia radionuclídica no Setor de Medicina Nuclear. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de tumor neuroendócrino em qualquer estágio, com indicação de tratamento com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu, entre abril de 2015 a abril de 2019. Os pacientes analfabetos ou que não quiseram participar por meio da assinatura do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) foram excluídos.

Os pacientes admitidos no Setor de Medicina Nuclear/HCI para terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade, conforme exposto acima e orientados sobre os objetivos do estudo, avaliações, quanto a participação voluntária e consentida por meio da assinatura do TCLE (Apêndice A).

O protocolo institucional segue o estabelecido pela Agência Internacional de Energia Atômica e pelos guidelines da EANM e SNM (ZAKNUN *et al.*, 2013). O tratamento com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, Brasil) consiste na administração de 29,6 GBq (800 mCi) divididos em quatro ciclos com intervalo de 6 a 8 semanas entre eles (7,4 GBq ou 200 mCi por ciclo). Para proteção renal, devido ao risco de nefrotoxicidade, é realizada uma infusão concomitante de uma solução dos aminoácidos lisina e de arginina (2,5 % p/v) em solução salina a 0,9%, iniciada pelo menos 30 minutos antes início da infusão do radiofármaco.

### **4.2 Coleta de dados**

Antes do início da terapia (T<sub>1</sub>), antes do 3º ciclo (T<sub>2</sub>), e 12 semanas após o término do tratamento (T<sub>3</sub>) foram aplicados os questionários para avaliação da QVRS, conforme esquema apresentado pela figura 1.

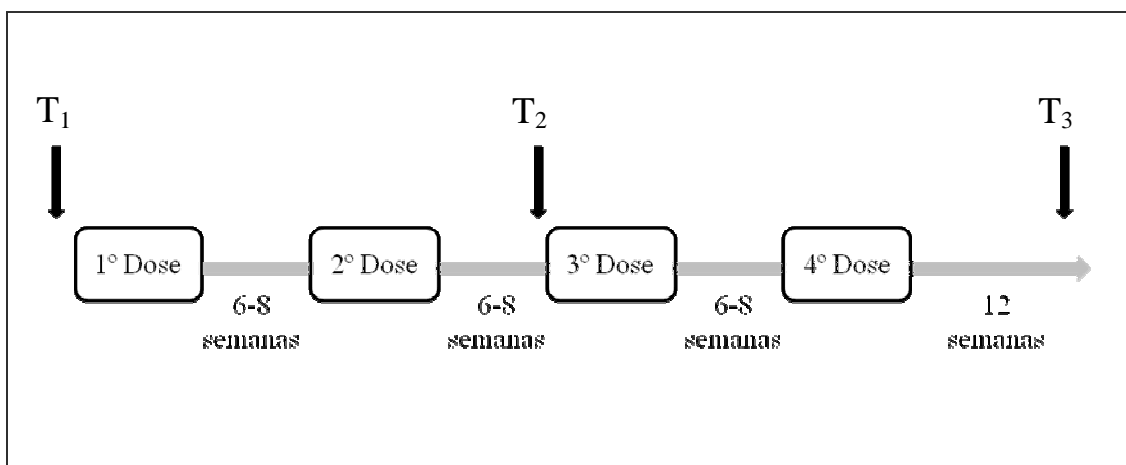


Figura 1: Representação esquemática do delineamento do estudo. T<sub>1</sub>: momento da inclusão do estudo. T<sub>2</sub>: primeira avaliação do seguimento. T<sub>3</sub>: segunda avaliação do seguimento

As variáveis sociodemográficas e clínicas foram obtidas nos prontuários físico e eletrônico e por meio de formulário impresso (Apêndice B). As variáveis coletadas foram: sexo, idade, escolaridade, estado civil, renda familiar, número de filhos, estadiamento, topografia, grau do tumor, tratamentos prévios, presença de metástases, síndrome carcinóide.

As variáveis foram categorizadas da seguinte forma: Sexo foi categorizada em masculino e feminino; Idade foi coletada de forma contínua e posteriormente agrupada em duas categorias: 59 anos ou menos e 60 anos ou mais; Escolaridade foi categorizada em analfabeto, ensino fundamental, ensino médio e ensino superior; posteriormente foi agrupada em até oito anos de estudo e nove anos de estudo ou mais; Estado civil foi categorizada em solteiro, casado ou união estável, divorciado ou separado e viúvo; posteriormente agrupada em com companheiro (casado, união estável) e sem companheiro (solteiro, divorciado ou separado e viúvo); renda familiar foi categorizada em menor que um salário mínimo, entre um e dois salários, maior que dois até quatro salários e maior que quatro salários mínimos, posteriormente agrupada em até 2 salários e maior que dois salários mínimos; Número de filhos foi categorizada como um, dois, três, quatro ou mais filhos, posteriormente agrupada em com filhos e sem filhos; Estadiamento foi categorizado em I, II, III e IV. Topografia foi categorizada como órgãos do sistema gastrointestinal, pâncreas, pulmão, sítio primário oculto e outras localizações. Grau do tumor foi categorizado em grau 1 e grau 2. Tratamentos prévios foi categorizado em não realizou, cirurgia, análogos de SST, DOTATATE-<sup>177</sup>Lu, quimioterapia e outros tratamentos; presença de metástase foi categorizada em hepática, óssea e outros sítios; síndrome carcinóide foi categorizada em presença e ausência.

O desfecho de interesse QVRS foi analisado por meio do questionário EORTC QLQ-C30 (AARONSON *et al.*, 1993). Para os pacientes com TNE-GI, usou-se também o módulo

específico EORTC QLQ-GI.NET21. Ambos os questionários foram traduzidos e validados para a língua portuguesa (FAYERS *et al.*, 2002).

O questionário EORTC QLQ-C30 possui 30 perguntas divididas em cinco escalas funcionais (física, total, cognitiva, emocional e social), escalas de sintomas (fadiga, náusea e vômito, dor, dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldade financeira) e saúde global (AARONSON *et al.*, 1993). Já o questionário EORTC QLQ-GI.NET21 é um questionário suplementar especificamente para pacientes com TNE gastrointestinais. Esse questionário compreende 21 questões e é dividido em 5 escalas (sintomas endócrinos, sintomas gastrointestinais, sintomas relacionados ao tratamento, função social, preocupações com a doença) e 4 itens únicos (dor muscular ou óssea, função sexual, função comunicação/informação e imagem corporal) (YADEGARFAR *et al.*, 2013).

Os escores do EORTC QLQ-C30 e EORTC GI.NET21 foram calculados conforme recomendado pelo manual da EORTC (FAYERS *et al.*, 2001). O princípio para atribuir os pontos a cada escala é o mesmo para todas elas e está detalhado a seguir:

- 1) Estima-se a média dos itens que contribuem para a escala, obtendo-se a pontuação bruta (PB), por meio da equação:

$$PB = \frac{(I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n)}{n}$$

- 2) Aplica-se uma transformação linear para padronizar a pontuação bruta, de forma que a pontuação final (PF) varie de 0 a 100, da seguinte maneira:

$$\text{Para a escala funcional: } PF = \left\{ 1 - \frac{PB - 1}{Range} \right\} \times 100$$

$$\text{Para a escala de sintomas: } PF = \left\{ \frac{PB - 1}{Range} \right\} \times 100$$

$$\text{Para a escala de saúde global: } PF = \left\{ \frac{PB - 1}{Range} \right\} \times 100$$

O *Range* é a variação entre o valor máximo e mínimo de pontuação bruta (PB) em cada escala. Como os itens na mesma escala têm a mesma faixa de pontuação possível, o range das escalas funcionais e de sintomas é 3 e da escala de saúde global é 6.

Os valores dos domínios dos questionários foram convertidos a uma escala que variou de 0 a 100 pontos. No questionário QLQ-C30, o domínio Saúde Global e os cinco domínios

funcionais são escalas positivas, em que altos valores de escores traduzem em maior QVRS. As escalas de sintomas do QLQ-C30 e QLQ-NET21 são negativas, ou seja, quanto mais alta as suas pontuações, maior o nível de sintomas e conseqüentemente pior a QVRS.

#### **4.3 Análise de dados**

Os dados foram transcritos para planilha digital. A análise descritiva foi apresentada através de média e desvio-padrão das variáveis contínuas e distribuição de frequências para variáveis categóricas. O teste t-student para amostras pareadas foi usado para comparar a QVRS entre os momentos de seguimento  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_3$ .

Para nortear a interpretação da significância das alterações individualmente entre os ciclos, também foram adotados os critérios propostos por Osoba e cols (1998), em que alterações iguais ou superiores a 10 pontos na média dos escores das escalas de QVRS foram consideradas de significância clínica. Dessa forma, pacientes cujos escores iniciais deterioraram pelo menos 10 pontos durante o seguimento foram classificados como piora da QVRS. Os pacientes cujos escores aumentaram em pelo menos 10 pontos do valor basal foram classificados como melhora da QVRS. Por fim, aqueles pacientes cujos escores não preenchiam os critérios acima foram classificados como manteve a QVRS.

Todos os pacientes que completaram pelo menos uma avaliação após a avaliação inicial foram elegíveis para as análises.

A análise estatística foi executada usando o software IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 20.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA). Foi considerado o nível de significância de 0,05.

#### **4.4 Considerações Éticas**

Este trabalho está incluído no projeto: “Avaliação das alterações na qualidade de vida provocadas pela terapia radionuclídica em pacientes oncológicos”. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) com parecer nº 1.026.183/2015.

Os pacientes elegíveis foram esclarecidos sobre os objetivos e não obrigatoriedade de participação pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo obedeceu a resolução CNS nº466/12 que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.



## 5. RESULTADOS

No período do estudo, 58 pacientes eram elegíveis para a terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA e, portanto foram incluídos. Todos os pacientes completaram a primeira avaliação da QVRS através dos instrumentos EORTC QLQ-C30 e QLQ-NET21 conforme a indicação. Durante o período de seguimento 10 pacientes tiveram a terapia suspensa: nove por apresentarem toxicidade ao tratamento e um caso de gravidez. Até o momento dez pacientes não concluíram a terapia e continuam em período de seguimento. Na figura 2 apresenta-se a inclusão e distribuição dos pacientes no estudo.

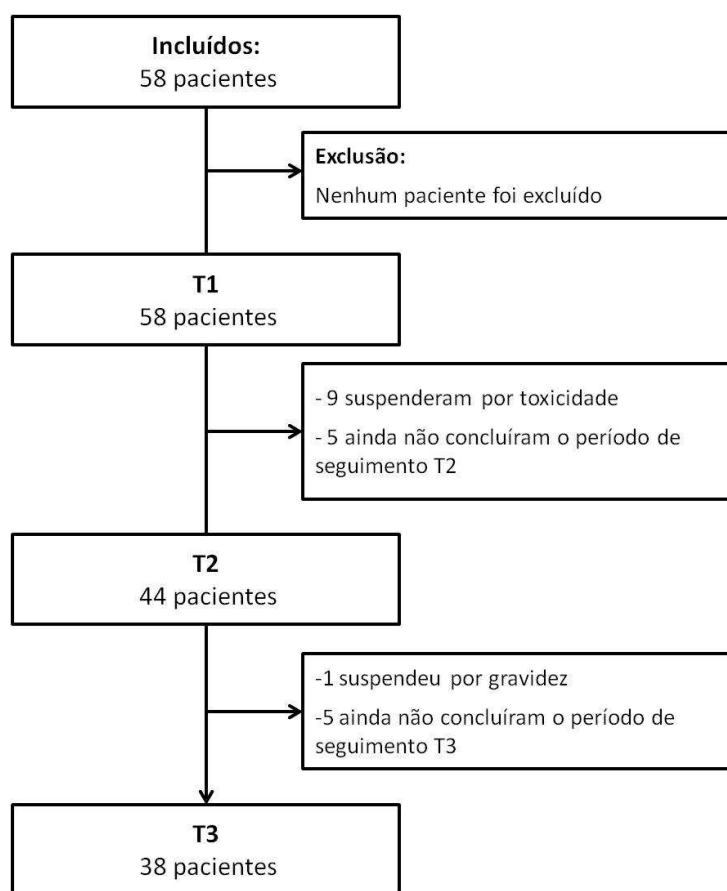


Figura 2: Desenho esquemático da inclusão e seguimento dos pacientes deste estudo. Período de inclusão de março/2015 a abril/2019.

A média de idade dos participantes foi de  $53,6 \pm 11,5$  anos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (55,2%), com mais de 8 anos de estudo (62,1%), casados ou possuíam

união estável (60,3%), com renda familiar maior que 2 salários mínimos (51,7%) e com filhos (79,3%), como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 a 2019 (n = 58).

Variáveis	N	%
Idade (anos) (Média (DP))	53,6 (11,5)	
< 60	39	67,2
≥ 60	19	32,8
Sexo		
Masculino	26	44,8
Feminino	32	55,2
Escolaridade		
≤ 8 anos de estudo	22	37,9
> 8 anos de estudo	36	62,1
Estado civil		
Com companheiro	35	60,3
Sem companheiro	23	39,9
Renda familiar		
≤ 2 salários mínimos	28	48,3
> 2 salários mínimos	30	51,7
Filhos		
Com filhos	46	79,3
Sem filhos	12	20,7

No que diz respeito às características clínicas dos pacientes, o local de maior prevalência de TNE foi o TGI (39,7%), com 23 casos, seguido de pâncreas (27,6%), pulmão (17,2%), sítio primário oculto (10,3%) e outros sítios (5,2%). Quanto ao grau do tumor a maioria era grau 2 (44,8%), e 27,6% apresentavam SC. Todos os pacientes possuíam doença metastática, sendo a metástase hepática presente em 91,4% dos casos. Cerca de 86% dos pacientes foram submetidos a tratamentos prévios. Metade da população realizou cirurgia, 37 utilizaram análogos da SST e 14 realizaram quimioterapia. A terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu foi utilizada como primeira linha em 8 casos (13,8%) e 5 pacientes (8,6%) foram submetidos a retratamento (Tabela 2).

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 a 2019 (n = 58).

Variáveis	N	%
Local do tumor		
Gastrointestinal	23	39,7
Pancreático	16	27,6
Pulmonar	10	17,2
Sítio primário oculto	6	10,3
Outros	3	5,2
Grau do Tumor		
Grau 1	18	31,0
Grau 2	26	44,8
Não informado	14	24,1
Síndrome carcinóide		
Sim	16	27,6
Não	42	72,4
Estadiamento		
IV	58	100,0
Local da Metástase		
Hepática	53	91,4
Óssea	15	25,9
Outra	17	29,3
Tratamento prévio		
Sim	50	86,2
Não	8	13,8
Cirurgia		
Sim	29	50,0
Não	29	50,0
Análogo de Somatostatina		
Sim	37	63,8
Não	21	36,2
Retratamento		
Sim	5	8,6
Não	53	91,4
Quimioterapia		
Sim	14	24,1
Não	44	75,9
Outros		
Sim	7	12,1
Não	51	87,9
Síndrome carcinóide		
Sim	16	27,6
Não	42	72,4
Seguimento		
T1	58	100,0
T2	44	75,9
T3	38	65,5

Na tabela 3 apresentam-se as médias dos *scores* da QVRS do questionário EORTC QLQ-C30. No instante da inclusão (T1) as escalas funcionais com melhores pontuações foram Função Cognitiva ( $76,73 \pm 28,60$ ), seguida por Função Social ( $73,56 \pm 32,14$ ). O mesmo se manteve no período T2, porém no período T3 as melhores pontuações funcionais foram obtidas no domínio Função Total ( $82,90 \pm 30,13$ ) e Função Física ( $82,45 \pm 19,01$ ). A Função Emocional apresentou a pior média dos domínios funcionais em todos os períodos do seguimento. Com exceção de Dificuldade Financeira, que apresentou os maiores *scores* em todos os períodos, os sintomas mais predominantes no período T1 foram Fadiga ( $38,31 \pm 34,22$ ), Dor ( $35,64 \pm 37,39$ ) e Insônia ( $31,61 \pm 40,19$ ), no período T2 foram Fadiga ( $32,32 \pm 32,05$ ), Insônia ( $31,06 \pm 38,98$ ) e Diarréia ( $24,24 \pm 31,64$ ) e no período T3 foram Dor ( $28,07 \pm 34,68$ ), Insônia ( $25,44 \pm 36,71$ ) e Fadiga ( $23,97 \pm 27,65$ ).

Tabela 3 – Domínios da QVRS avaliados pelo EORTC-QLQ-C30 no T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.

	T1 (n=58)		T2 (n=44)		T3 (n=38)	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
<b>Saúde Global</b>	69,54	21,04	75,38	18,76	81,58	18,99
<b>Escalas funcionais</b>						
Função Física	71,72	25,84	76,36	23,56	82,45	19,01
Função Total	66,67	37,98	73,11	36,51	82,90	30,13
Função Emocional	55,32	28,56	63,07	30,57	68,64	29,16
Função Cognitiva	76,73	28,60	77,28	25,68	79,82	27,72
Função Social	73,56	32,14	80,30	27,20	81,57	26,22
<b>Sintomas</b>						
Fadiga	38,31	34,22	32,32	32,05	23,97	27,65
Náusea e vômito	17,24	23,97	14,41	19,88	7,02	11,38
Dor	35,64	37,39	23,49	29,93	28,07	34,68
Dispneia	14,37	27,30	11,36	25,86	9,65	20,37
Insônia	31,61	40,19	31,06	38,98	25,44	36,71
Perda de apetite	21,84	35,08	18,18	31,71	20,18	35,13
Constipação	16,67	36,54	9,09	25,28	7,02	22,14
Diarréia	29,88	38,34	24,24	31,64	18,42	28,69
Dificuldade Financeira	43,10	43,27	35,60	43,37	37,72	45,96

Já no questionário específico para TNE-GEP, EORTC QLQ-NET.GI21, o domínio preocupação com a doença e função social foram os mais afetados negativamente durante todos os períodos do seguimento segundo os pacientes, enquanto os domínios Função Comunicação/Informação e imagem corporal obtiveram as menores pontuações (Tabela 4).

Tabela 4 – Domínios da QVRS avaliados pelo EORTC-QLQ-NET.GI21 no T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE-GEP tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019

	T1 (n=58)		T2 (n=44)		T3 (n=38)	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Sintomas endócrinos	30,76	33,48	25,45	31,72	22,65	28,73
Sintomas gastrointestinais	42,04	25,32	35,06	23,85	24,87	22,51
Sintomas relacionados ao tratamento			13,61	16,15	11,53	15,85
Função social	44,16	24,53	47,31	23,67	35,46	27,77
Preocupação com a doença	56,98	38,60	54,84	37,08	58,12	36,29
Dor muscular ou óssea	33,34	40,47	29,04	41,94	26,93	36,55
Função Sexual	25,64	40,80	19,36	36,29	23,08	40,85
Função Comunicação/Informação	8,55	23,84	9,68	24,64	17,95	35,57
Imagem corporal	13,67	30,32	20,43	40,07	11,54	32,58

A figura 3 ilustra as alterações médias da Saúde Global e domínios funcionais do questionário geral EORTC-QLQ-C30 durante o período de seguimento. Esses dados também estão apresentados no Apêndice C. A Saúde Global melhorou progressivamente entre os períodos, sendo significativa entre T2 e T3 ( $p=0,022$ ) e T1 e T3 ( $p=0,038$ ). As escalas funcionais não apresentaram alterações significativas entre os períodos.

Quanto aos sintomas, houve melhora significativa apenas na náusea e vômito entre T2 e T3 ( $p=0,012$ ) e T1 e T3 ( $p=0,012$ ). Os demais sintomas não apresentaram alterações nos períodos da avaliação (Figura 4 e Apêndice C).

Na figura 5, apresenta-se as alterações médias dos domínios do questionário específico da QVRS EORTC-QLQ-NET21. Esses dados também estão apresentados no Apêndice D. Não houve diferenças na QVRS entre os períodos T1 e T2. Observou-se melhora dos sintomas gastrointestinais entre os períodos T2 e T3 ( $p=0,029$ ) e entre os períodos T1 e T3 ( $p=0,011$ ). Os demais sintomas não se alteraram durante o seguimento.

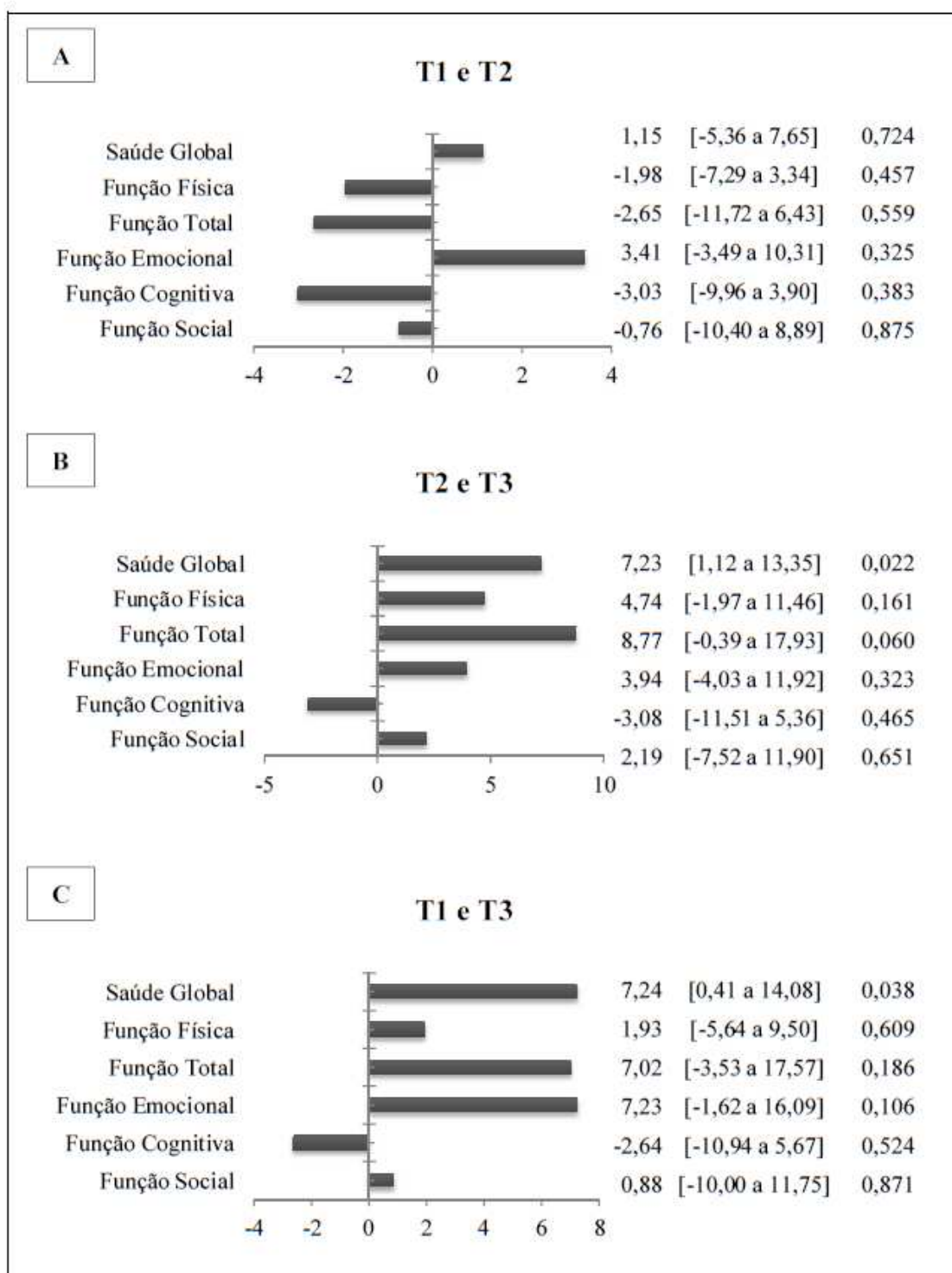


Figura 3: Alterações dos domínios Saúde Global e Funcionais da QVRS EORTC-QLQ-C30 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.

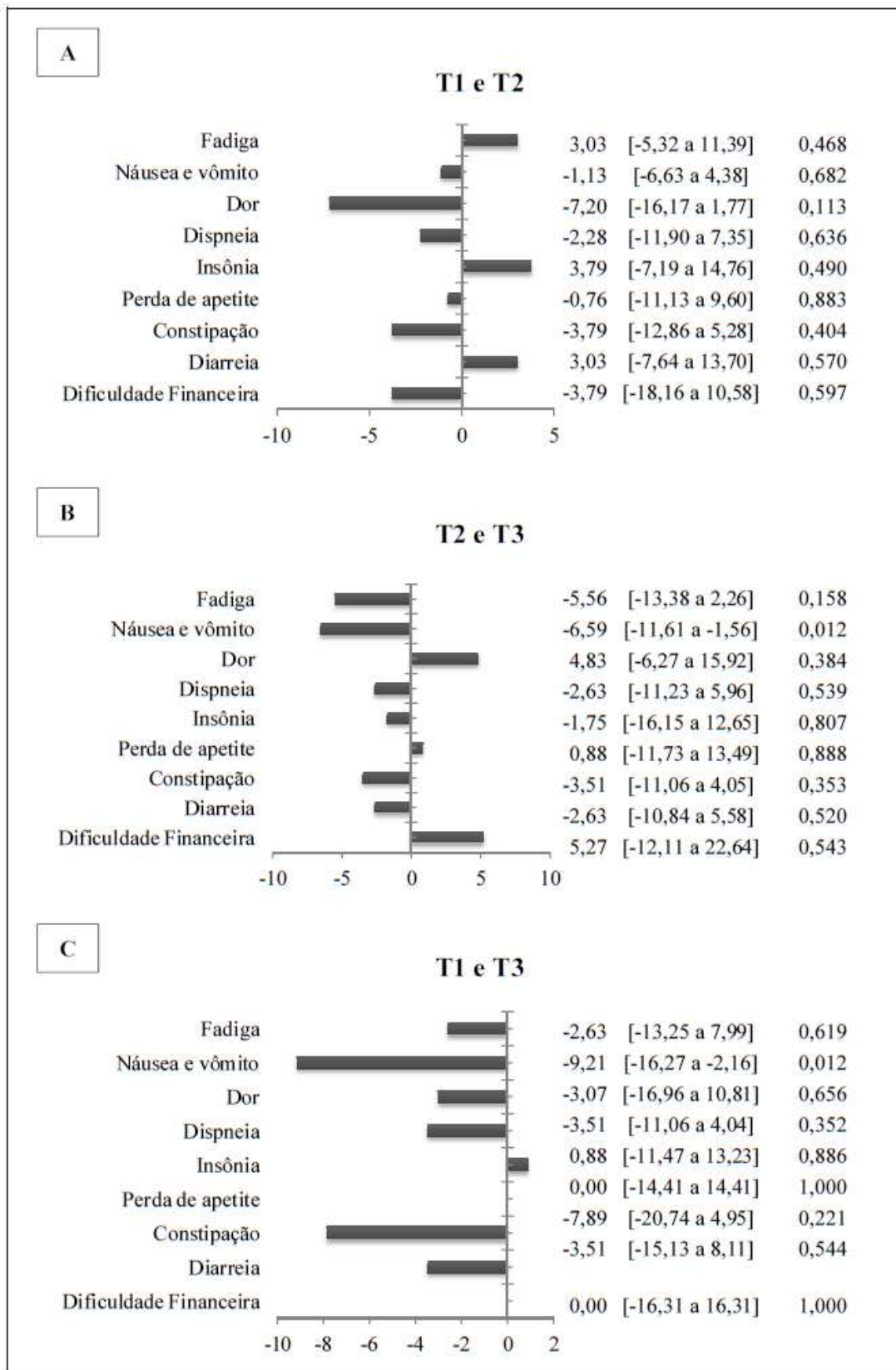


Figura 4: Alterações dos Sintomas da QVRS EORTC-QLQ-C30 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.



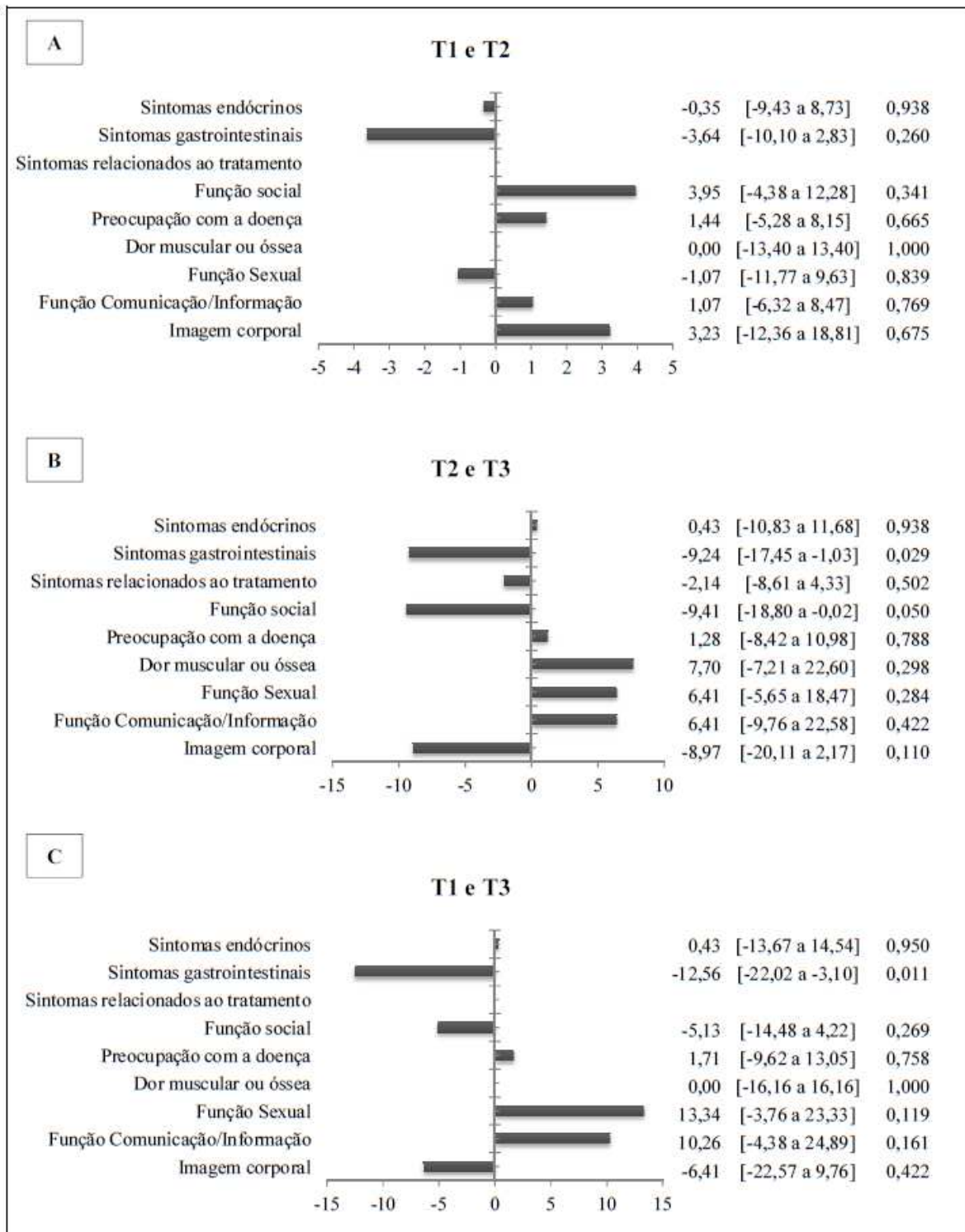


Figura 5: Alterações da QVRS EORTC-QLQ-NET21 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.

Na tabela 5 e 6 pode-se observar as diferenças clinicamente significativas na QVRS, considerando o critério de 10 pontos na diferença das pontuações dos diferentes domínios. Predominantemente, os pacientes não obtiveram alterações clinicamente relevantes na QVRS



entre os períodos. Os domínios em que a maior proporção dos pacientes apresentou melhora clinicamente relevante foram Função Emocional (42,1 %), Fadiga (44,7 %) e Dor (39,5 %) no questionário geral entre os períodos T1 e T3 (tabela 5). Nos domínios do questionário específico (tabela 6), a melhora clinicamente relevante foi observada na maior proporção dos pacientes em Sintomas Endócrinos (42,3%) e Sintomas Gastrointestinais (46,2%) no período T1 e T3. A Função Social teve melhora maior que 10 pontos entre os períodos T2 e T3 em 53,8% dos pacientes e entre T1 e T3 em 50,0% dos pacientes. Preocupação com a doença (38,5%) foi o único domínio em que a proporção de pacientes que pioraram superou os que mantiveram ou melhoraram no período T1 e T3.

Tabela 5 – Alterações clinicamente significativas (<10 pontos ou > 10 pontos) da QVRS segundo o questionário EORTC-QLQ-C30 nos períodos de seguimento dos pacientes com TNE-GEP tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.

EORTC scale	T1 e T2 (n = 44)						T2 e T3 (n = 38)						T1 e T3 (n = 38)					
	Piora		Manteve		Melhora		Piora		Manteve		Melhora		Piora		Manteve		Melhora	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Saúde Global</b>	11	25,0	21	47,7	12	27,3	4	10,5	22	57,9	12	31,6	6	15,8	18	47,4	14	36,8
<b>Escalas funcionais</b>																		
Função Física	9	20,5	26	59,1	9	20,5	9	23,7	19	50,0	10	26,3	9	23,7	19	50,0	10	26,3
Função Total	9	20,5	25	56,8	10	22,7	4	10,5	25	65,8	9	23,7	5	13,2	20	34,5	13	34,2
Função Emocional	7	15,9	23	52,3	14	31,8	7	18,4	18	47,4	13	34,2	8	21,1	14	36,8	16	<b>42,1</b>
Função Cognitiva	10	22,7	28	63,6	6	13,6	10	26,3	19	50,0	9	23,7	8	21,1	24	63,2	6	15,8
Função Social	9	20,5	25	56,8	10	22,7	10	26,3	18	47,4	10	26,3	12	31,6	14	36,8	12	31,6
<b>Sintomas</b>																		
Fadiga	14	31,8	15	34,1	15	34,1	7	18,4	20	34,5	11	19,0	11	19,0	10	26,3	17	<b>44,7</b>
Náusea e vômito	9	20,5	27	61,4	8	18,2	3	7,9	21	55,3	14	36,8	2	5,3	25	65,8	11	19,0
Dor	9	20,5	20	45,5	15	34,1	13	34,2	16	42,1	9	23,7	12	31,6	11	19,0	15	<b>39,5</b>
Dispneia	4	9,1	33	75,0	7	15,9	5	13,2	27	71,1	6	15,8	5	13,2	26	68,4	7	18,4
Insônia	10	22,7	26	59,1	8	18,2	10	26,3	18	47,4	10	26,3	9	23,7	21	55,3	8	21,1
Perda de apetite	10	22,7	27	61,4	7	15,9	5	13,2	28	73,7	5	13,2	8	21,1	23	60,5	7	18,4
Constipação	3	6,8	36	81,8	5	11,4	1	2,6	34	89,5	3	7,9	3	7,9	28	73,7	7	18,4
Diarreia	10	22,7	27	61,4	7	15,9	5	13,2	28	73,7	5	13,2	7	18,4	22	57,9	9	23,7
Dificuldade Financeira	8	18,2	26	59,1	10	22,7	9	23,7	22	57,9	7	18,4	8	21,1	21	55,3	9	23,7

Tabela 6 – Alterações clinicamente significantes (<10 pontos ou > 10 pontos) da QVRS segundo o questionário EORTC-QLQ-NET.GI21 nos períodos de seguimento dos pacientes com TNE-GEP tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.

EORTC scale	T1 e T2 (n=31)						T2 e T3 (n=26)						T1 e T3 (n=26)					
	Piora		Manteve		Melhora		Piora		Manteve		Melhora		Piora		Manteve		Melhora	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sintomas endócrinos	9	29,0	14	45,2	8	25,8	7	26,9	11	42,3	8	30,8	7	26,9	8	30,8	11	<b>42,3</b>
Sintomas gastrointestinais	6	19,4	17	54,8	8	25,8	4	15,4	11	42,3	11	<b>42,3</b>	2	7,7	12	46,2	12	<b>46,2</b>
Sintomas relacionados ao tratamento							6	23,1	10	38,5	10	<b>38,5</b>						
Função social	12	38,7	13	41,9	6	19,4	7	26,9	5	19,2	14	<b>53,8</b>	8	30,8	5	19,2	13	<b>50,0</b>
Preocupação com a doença	9	29,0	12	38,7	10	32,3	8	30,8	10	38,5	8	30,8	10	<b>38,5</b>	8	30,8	8	30,8
Dor muscular ou óssea	4	12,9	23	74,2	4	12,9	7	26,9	15	57,7	4	15,4	4	15,4	16	61,5	6	23,1
Função Sexual	3	9,7	25	80,6	3	9,7	3	11,5	22	84,6	1	3,8	5	19,2	20	76,9	1	3,8
Função Comunicação/Informação	3	9,7	26	83,9	2	6,5	5	19,2	17	65,4	4	15,4	5	19,2	19	73,1	2	7,7
Imagem corporal	4	12,9	23	74,2	4	12,9	-	-	23	88,5	3	11,5	2	7,7	19	73,1	5	19,2

\*Os valores destacados em negrito correspondem aos domínios em que se observou proporção de piora ou melhora em mais de 33,3% dos pacientes e em percentual maior que o grupo “manteve”.

## 6. DISCUSSÃO

Esse estudo investigou o curso da QVRS em 58 pacientes com TNE metastático submetidos à TRN com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu.

A maioria dos pacientes desse estudo possuía tumores localizados nos órgãos do sistema gastroenteropancreático (67,3%), seguido por tumores de origem pulmonar (17,2%) e sítio primário desconhecido (10,3%). Essa distribuição está em concordância com a encontrada em outros estudos. Modlin e Sandor (1997) em uma série de 8305 casos encontraram 73,7% de prevalência de NET-GEP, 25,1% de NET pulmonar e 0,6% de TNE em sítio primário desconhecido (MODLIN; SANDOR, 1997).

A prevalência da SC foi de 27,6%. Esta síndrome é resultado da secreção de aminas bioativas pelos TNE funcionantes. Pacientes com TNE e SC frequentemente reportam piora da QVRS, particularmente nos domínios fadiga, saúde global e função total e essa diminuição está associada a episódios de *flushing* e diarreia (BEAUMONT *et al.*, 2012; HALPERIN *et al.*, 2019). Dados da literatura mostram a presença da síndrome carcinoide em 19% dos casos ao diagnóstico e em até 50% dos pacientes com metástase hepática (HALPERIN *et al.*, 2017).

Oito pacientes (13,8%) não realizaram quaisquer tratamentos antes da TRN com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu. A recomendação é utilizar a TRN como 2ª linha e após progressão de doença com análogos da SST (PAVEL *et al.*, 2016). Uma hipótese é que a TRN, nesses casos, foi utilizada como terapia neoadjuvante, com o objetivo de redução do tumor, possibilitando posterior intervenção cirúrgica. O tratamento neoadjuvante com o DOTATATE-<sup>177</sup>Lu é uma opção valiosa para pacientes com TNE inicialmente irresssecáveis. Em alguns casos, a cirurgia paliativa pode ser realizada para minimizar sintomas e melhorar a QVRS do paciente com TNE (SOWA-STASZCZAK *et al.*, 2011). Van Vliet e colaboradores demonstraram redução no tamanho e volume do tumoral em tumores inicialmente inoperáveis após a TRN com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu. A mediana da SLP foi de 69 meses para pacientes com cirurgia após DOTATATE-<sup>177</sup>Lu e 49 meses para os que não realizaram intervenção cirúrgica (VAN VLIET *et al.*, 2015).

Cinco pacientes desse estudo realizaram a TRN pela segunda vez. Existe evidência de benefícios clínicos, como estabilização da doença e até regressão, com toxicidades leves e transientes, o que sugere que o retratamento com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu é seguro em pacientes com doença progressiva que responderam ao primeiro tratamento com a TRN. Ainda não há evidência que o retratamento aumenta a sobrevida dos pacientes, mas naqueles com síndrome carcinoide tem o papel de auxiliar no alívio dos sintomas. Em um grupo de 16 pacientes que

repetiram os ciclos de TRN com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu 18 meses após o último ciclo e mediante observância de progressão de doença, a estabilização da doença foi observada em dez pacientes e cinco apresentaram regressão de doença após 6 meses do retratamento. Um paciente foi a óbito, mas não por progressão de doença ou toxicidade (PACH *et al.*, 2012).

Em se tratando de um câncer indolente, de crescimento lento, a avaliação da efetividade de um tratamento passa por sua capacidade de não apresentar efeitos colaterais graves ou sintomatologia associada que afetem a QVRS do paciente, durante e após sua realização (HIRMAS; JADAAN; AL-IBRAHEEM, 2018). Um estudo realizado com aproximadamente 300 pacientes tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu demonstrou que a QVRS e a sintomatologia melhoraram em 40 a 70% dos casos, seis semanas após o término da terapia, utilizando o questionário QLQ-C30 (KHAN *et al.*, 2011). De forma semelhante, os resultados obtidos neste trabalho apontaram um impacto positivo na saúde global dos pacientes e redução da náusea e vômito e sintomas gastrointestinais, que são frequentemente relatados por pacientes com TNE, doze semanas após a terapia.

No presente estudo a saúde global apresentou uma melhora progressiva entre os períodos do seguimento, média de 69,5 pontos no início da terapia, 75,4 na metade do tratamento e 81,6 três meses após a terapia, havendo significância entre os períodos T2-T3 ( $p=0,022$ ) e T1-T3 ( $p=0,038$ ). Um estudo recente avaliou a QVRS em 68 pacientes com TNE pancreático por meio do questionário QLQ-C30 em quatro momentos: no pré-terapia, três meses após o primeiro, segundo, terceiro e quarto ciclo. A saúde global melhorou de 58,2 pontos no pré-terapia, para 69,3 ( $p<0,01$ ) três meses após terapia (MARINOVA *et al.*, 2018). Nesse mesmo estudo, também foi verificada melhora no pré-pós terapia nos domínios função social, de 63,9 para 70,9 pontos ( $p<0,05$ ), fadiga, de 42,4 para 32,0 pontos ( $p<0,05$ ) e perda de apetite, de 25,7 para 11,6 pontos ( $p<0,05$ ).

A escala de sintomas endócrinos no questionário específico GI-NET-21 consiste em questões relacionadas a *flushing* e suores noturnos, importantes sintomas que surgem na síndrome carcinóide. Embora nenhuma melhora significativa tenha sido demonstrada no seguimento, é importante ressaltar que 42,3% dos pacientes apresentaram melhora  $\geq 10$  pontos no período T1-T3, 30,8% não apresentaram alterações clinicamente significantes e a 26,9% tiveram uma piora  $\geq 10$  pontos. Estes achados sugerem que a TRN tem um impacto positivo no alívio dos sintomas relacionados à síndrome carcinóide.

O domínio sintomas relacionados ao tratamento apresentou média de  $13,61 \pm 16,15$  durante a terapia e não foi observada diferença significativa para o período pós-terapia ( $11,53 \pm 15,85$ ). A TRN com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu é geralmente bem tolerada, os efeitos adversos agudos costumam ser leves e autolimitados, o que neste estudo está ilustrado pelos baixos

escores de sintomas relacionados ao tratamento em T2. Efeitos adversos agudos podem estar relacionados à administração concomitante de aminoácidos para proteção renal. O baixo valor do escore observado também no período T3 demonstra que os efeitos adversos tardios são leves e reversíveis. Esses efeitos incluem a mielossupressão e perda de cabelo leve. A toxicidade mais grave, grau 3 ou 4, ocorre em menos de 15% dos pacientes (BODEI *et al.*, 2011; KWEKKEBOOM; KRENNING, 2016).

Observou-se melhora clinicamente significativa, aplicando o critério de  $\geq 10$  pontos, na maior proporção dos pacientes em função emocional (42,1%), fadiga (44,7%), dor (39,5%), sintomas endócrinos (42,3%), sintomas gastrointestinais (46,2%) e função social (50,0%) entre os períodos pré (T1) e pós terapia (T3). Em um estudo que utilizou o mesmo critério de 10 pontos na escala de saúde global e sintomas do questionário QLQ-C30 para avaliação da QVRS observou-se que 36% dos 265 pacientes melhoraram a saúde global, 49% a fadiga, 70% náusea e vômito, 53% dor, 44% dispneia, 59% insônia, 63% perda de apetite, 60% constipação e 67% diarreia seis semanas após a terapia (KHAN *et al.*, 2011).

Os resultados deste estudo trazem pela primeira vez informações sobre a avaliação da QVRS em pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu na população brasileira. Como vantagem temos que a perspectiva do paciente sobre a QVRS foi coletada fora de um ambiente controlado de um ensaio clínico. Os dados de QVRS obtidos dentro de uma rotina clínica são de grande importância, pois refletem informações da percepção do paciente sobre o tratamento e cuidado em um contexto mundo real. Os achados dos instrumentos de medida de QVRS podem auxiliar na percepção de problemas não detectados pela avaliação clínica convencional e melhorar a monitorização dos pacientes e sua comunicação com a equipe de saúde.

Entretanto, estudos com maior número de pacientes incluídos e seguimento prolongado devem ser realizados para avaliar as alterações na QVRS encontradas ao longo do tratamento e identificar possíveis fatores associados a essas alterações.

## 7. CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes submetidos à terapia com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu tinha menos de 60 anos, era do sexo feminino, com mais de 8 anos de estudo, com companheiro, com filhos e com renda familiar maior que 2 salários. A maioria possuía TNE em sítios do sistema GEP e todos com doença metastática.

A Saúde Global, Náusea e vômito e Sintomas Gastrointestinais melhoraram progressivamente entre os períodos durante e pós-terapia e pré e pós-terapia. As escalas funcionais não apresentaram alterações significativas entre os períodos. Os domínios em que a maior proporção dos pacientes apresentou melhora do período pré para o pós-terapia foram Função Emocional, Fadiga, Dor, Sintomas Endócrinos e Sintomas Gastrointestinais. A Função Social teve melhora entre os períodos durante e pós-terapia e pré e pós-terapia em 53,8% e 50,0% dos pacientes, respectivamente. Preocupação com a doença foi o único domínio em que a proporção de pacientes que pioraram superou os que mantiveram ou melhoraram no período pré e pós-terapia.

A terapia de TNE com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu foi capaz de melhorar a saúde global e reduzir náusea e vômito e sintomas gastrointestinais, impactando positivamente na QVRS dos pacientes dessa população.

## 8. REFERÊNCIAS

AARONSON, N. K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 5, p. 365–376, 3 mar. 1993.

BAKKER, W. H. et al. Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu][DOTA0, Tyr3]octreotate. **The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...**, v. 50, n. 4, p. 265–271, dez. 2006.

BASCH, E. et al. Patient-Reported Outcome Performance Measures in Oncology. **Journal of Oncology Practice**, v. 10, n. 3, p. 209–211, maio 2014.

BASTURK, O. et al. The High-grade (WHO G3) Pancreatic Neuroendocrine Tumor Category Is Morphologically and Biologically Heterogenous and Includes Both Well Differentiated and Poorly Differentiated Neoplasms: **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 39, n. 5, p. 683–690, maio 2015.

BATTERSHILL, P. E.; CLISSOLD, S. P. Octreotide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Conditions Associated with Excessive Peptide Secretion. **Drugs**, v. 38, n. 5, p. 658–702, nov. 1989.

BEAUMONT, J. L. et al. Comparison of Health-Related Quality of Life in Patients With Neuroendocrine Tumors With Quality of Life in the General US Population: **Pancreas**, v. 41, n. 3, p. 461–466, abr. 2012.

BODEI, L. et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n. 12, p. 2125–2135, dez. 2011.

BOSMAN, F. T.; WORLD HEALTH ORGANIZATION; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (EDS.). **WHO classification of tumours of the digestive system**. 4th ed ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.



BOUDREAUX, J. P. et al. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. **Pancreas**, v. 39, n. 6, p. 753–766, ago. 2010.

BRAZEAU, P. et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. **Science (New York, N.Y.)**, v. 179, n. 4068, p. 77–79, 5 jan. 1973.

CAKIR, M.; DWORAKOWSKA, D.; GROSSMAN, A. Somatostatin receptor biology in neuroendocrine and pituitary tumours: part 1 - molecular pathways. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 14, n. 11, p. 2570–2584, nov. 2010.

CAPLIN, M. E. et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 3, p. 224–233, 17 jul. 2014.

CAPLIN, M. E. et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 8, p. 1604–1620, ago. 2015.

CHEN, J.; OU, L.; HOLLIS, S. J. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. **BMC Health Services Research**, v. 13, n. 1, dez. 2013.

CIVES, M.; STROSBURG, J. The Expanding Role of Somatostatin Analogs in Gastroenteropancreatic and Lung Neuroendocrine Tumors. **Drugs**, v. 75, n. 8, p. 847–858, maio 2015.

CIVES, M.; STROSBURG, J. R. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 471–487, nov. 2018.

DASARI, A. et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 10, p. 1335, 1 out. 2017.

DASH, A.; PILLAI, M. R. A.; KNAPP, F. F. Production of <sup>177</sup>Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. **Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 49, n. 2, p. 85–107, jun. 2015.

DELPASSAND, E. S. et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for Patients With Somatostatin Receptor-Expressing Neuroendocrine Tumors: The First US Phase 2 Experience. **Pancreas**, v. 43, n. 4, p. 518–525, maio 2014.

ELLIS, L.; SHALE, M. J.; COLEMAN, M. P. Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract: Trends in Incidence in England Since 1971. **The American Journal Of Gastroenterology**, v. 105, p. 2563, 7 set. 2010.

ELWOOD, T. W. Old age and the quality of life. **Health Services Reports**, v. 87, n. 10, p. 919–931, dez. 1972.

FAYERS, P. et al. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 38 Suppl 4, p. S125-133, mar. 2002.

FAYERS, P. M. et al. **EORTC QLQ-C30 scoring manual: this manual is intended to assist users with scoring procedures for the QLQ-C30 version 3 and earlier, and the QLQ supplementary modules**. Brussels: EORTC, 2001.

FRÖJD, C. et al. Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 5, n. 1, dez. 2007.

GORDIA, A. P. et al. Qualidade de vida: contexto histórico, definição, avaliação e fatores associados. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, v. 3, n. 1, 25 mar. 2011.

GREENHALGH, J. The applications of PROs in clinical practice: what are they, do they work, and why? **Quality of Life Research**, v. 18, n. 1, p. 115–123, fev. 2009.

HALPERIN, D. M. et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 4, p. 525–534, abr. 2017.

HALPERIN, D. M. et al. Assessment of change in quality of life, carcinoid syndrome symptoms and healthcare resource utilization in patients with carcinoid syndrome. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, dez. 2019.

HANKUS, J.; TOMASZEWSKA, R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. **Nuclear Medicine Review. Central & Eastern Europe**, v. 19, n. 2, p. 111–117, 2016.

HENTIC, O. et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide–platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. **Endocrine-Related Cancer**, v. 19, n. 6, p. 751–757, dez. 2012.

HICKS, R. J. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. **Neuroendocrinology**, v. 105, n. 3, p. 295–309, 2017.

HIRMAS, N.; JADAAN, R.; AL-IBRAHEEM, A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy and the Treatment of Gastroentero-pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Findings and Future Perspectives. **Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 52, n. 3, p. 190–199, jun. 2018.

HOFLAND, J. et al. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Endocrine-Related Cancer**, p. R145–R156, mar. 2019.

KALTSAS, G. A. et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. **Endocrine-Related Cancer**, v. 12, n. 4, p. 683–699, dez. 2005.

KAM, B. L. R. et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 39, n. S1, p. 103–112, fev. 2012.

KHAN, S. et al. Quality of Life in 265 Patients with Gastroenteropancreatic or Bronchial Neuroendocrine Tumors Treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 52, n. 9, p. 1361–1368, 1 set. 2011.

KIESEWETTER, B.; RADERER, M. My burning issues in neuroendocrine tumours (NET). **memo - Magazine of European Medical Oncology**, v. 11, n. 4, p. 313–316, dez. 2018.

KULKE, M. H. et al. Neuroendocrine tumors. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 10, n. 6, p. 724–764, 1 jun. 2012.

KUNIKOWSKA, J. et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem 90Y/177Lu-DOTATATE: which is a better therapy

option? **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n. 10, p. 1788–1797, out. 2011.

KWEKKEBOOM, D. J. et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $^0$ ,Tyr $^3$ ]octreotate. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 30, n. 3, p. 417–422, mar. 2003.

KWEKKEBOOM, D. J. et al. Radiolabeled Somatostatin Analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $^0$ ,Tyr $^3$ ]Octreotate in Patients With Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 12, p. 2754–2762, 20 abr. 2005.

KWEKKEBOOM, D. J.; KRENNING, E. P. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 179–191, fev. 2016.

MARINOVA, M. et al. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 45, n. 1, p. 38–46, jan. 2018.

MARTINI, C. et al. Systematic review reveals lack of quality in reporting health-related quality of life in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 14, n. 1, dez. 2016.

MAZZIOTTI, G. et al. Somatostatin analogs in the treatment of neuroendocrine tumors: current and emerging aspects. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 18, n. 16, p. 1679–1689, nov. 2017.

MITTRA, E. S. Neuroendocrine Tumor Therapy:  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. **American Journal of Roentgenology**, v. 211, n. 2, p. 278–285, ago. 2018.

MODLIN, I. M.; SANDOR, A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. **Cancer**, v. 79, n. 4, p. 813–829, 15 fev. 1997.

MOINPOUR, C. M. et al. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 81, n. 7, p. 485–495, 5 abr. 1989.

ORONSKY, B. et al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. **Neoplasia**, v. 19, n. 12, p. 991–1002, dez. 2017.

PACH, D. et al. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) – Results and side-effects of the radioisotope <sup>90</sup>Y-DOTA TATE, <sup>177</sup>Lu-DOTA TATE or <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. **Radiotherapy and Oncology**, v. 102, n. 1, p. 45–50, jan. 2012.

PAGANELLI, G. et al. <sup>177</sup> Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 41, n. 10, p. 1845–1851, out. 2014.

PANZUTO, F. et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. **Endocrine-Related Cancer**, v. 12, n. 4, p. 1083–1092, dez. 2005.

PARTELLI, S. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. **Neuroendocrinology**, v. 105, n. 3, p. 255–265, 2017.

PAVEL, M. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. **Neuroendocrinology**, v. 103, n. 2, p. 172–185, 2016.

PEARMAN, T. P. et al. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 9, p. 3695–3703, set. 2016.

PIMENTEL, F. L. **Qualidade de vida do doente oncológico** Porto, , 2003. . Acesso em: 5 jan. 2019

RINKE, A. et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 28, p. 4656–4663, out. 2009.

RINKE, A.; GRESS, T. M. Neuroendocrine Cancer, Therapeutic Strategies in G3 Cancers. **Digestion**, v. 95, n. 2, p. 109–114, 2017.

SINGH, S. et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. **Journal of Global Oncology**, v. 3, n. 1, p. 43–53, fev. 2017.

SITLINGER, A.; ZAFAR, S. Y. Health-Related Quality of Life. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 675–684, out. 2018.

SOWA-STASZCZAK, A. et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n. 9, p. 1669–1674, set. 2011.

STROSBERG, J. et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 2, p. 125–135, 12 jan. 2017.

STROSBERG, J. et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With <sup>177</sup>Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 25, p. 2578–2584, set. 2018.

TEUNISSEN, J. J. M. et al. Peptide receptor radionuclide therapy. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 19, n. 4, p. 595–616, ago. 2005.

TSOLI, M. et al. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 10, p. 204201881880469, jan. 2019.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FDA CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FDA CENTER FOR BIOLOGICS EVALUATION AND RESEARCH; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FDA CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 4, p. 79, 11 out. 2006.

VAN DER LELY, A. J.; DE HERDER, W. W. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. **Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia**, v. 49, n. 5, p. 850–860, out. 2005.

VAN ESSEN, M. et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 34, n. 8, p. 1219–1227, ago. 2007.

VAN VLIET, E. I. et al. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 56, n. 11, p. 1647–1653, 1 nov. 2015.

VORSTER, M. et al. First Results and Experience with PRRT in South Africa. **World Journal of Nuclear Medicine**, v. 17, n. 2, p. 86–93, jun. 2018.

VORTMEYER, A. O. et al. Non-Islet Origin of Pancreatic Islet Cell Tumors. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1934–1938, abr. 2004.

WHO et al. (EDS.). **WHO classification of tumours of endocrine organs**. 4th edition ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.

YADEGARFAR, G. et al. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 2, p. 301–310, fev. 2013.

YAO, J. C. et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 6, p. 514–523, 10 fev. 2011.

YAO, J. C. et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. **The Lancet**, v. 387, n. 10022, p. 968–977, mar. 2016.

ZAKNUN, J. J. et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 40, n. 5, p. 800–816, maio 2013.

ZHU, J. et al. Treatment of High-Grade Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma with FOLFIRINOX. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, v. 46, n. 2, p. 166–169, jun. 2015.

## 9. APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Projeto de Pesquisa:** “Avaliação das alterações na qualidade de vida provocadas pela terapia radionuclídica em pacientes oncológicos”

Você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa porque foi atendido(a) ou está sendo atendido(a) nesta instituição e teve diagnóstico ou suspeita de um tipo de câncer chamado neuroblastoma, tumor da tireóide, tumor neuroendócrino ou metástases ósseas de algum tipo de tumor. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar deste estudo depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe do estudo sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

#### PROPÓSITO DO ESTUDO

Avaliar as alterações na minha qualidade de vida provocadas pelo tratamento e relacionar essas alterações a minha doença. A detecção nessas alterações na minha qualidade de vida é fundamental para o auxílio da equipe de saúde, com o objetivo de melhorá-la.

#### PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por este projeto de pesquisa consultarão seus dados clínicos e laboratoriais que se encontram no seu prontuário médico. Estes dados serão utilizados para complementar as informações que você fornecerá no momento da sua participação. A sua participação como paciente no referido estudo será no sentido de responder a um questionário sobre minha qualidade de vida em geral e sintomas que tenho, em três momentos: antes do início do meu tratamento, aproximadamente na metade do meu tratamento e após o período de tratamento.

#### BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação. Este projeto de pesquisa não oferecerá benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso das suas informações e do material coletado do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes deste projeto de pesquisa. O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os



resultados alcançados com este projeto de pesquisa, as ações da equipe de saúde para esse tipo de câncer beneficiem outros pacientes.

### **RISCOS**

Não existem riscos físicos adicionais a você pela sua participação neste projeto de pesquisa. É importante que você entenda que nenhum procedimento médico adicional será realizado e nenhuma nova amostra de sangue ou de tumor, será coletada. Apenas será analisada as suas respostas aos questionários, assim como os dados do seu prontuário médico.

### **CUSTOS**

Você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nesse projeto de pesquisa. Você e seu/sua acompanhante serão adequadamente reembolsados, pelo pesquisador ou pelo patrocinador, referente as despesas com transporte e/ou alimentação para cada dia de consulta do estudo, caso não seja dentro da rotina prevista para seu comparecimento de acompanhamento pelo tratamento proposto.

### **CONFIDENCIALIDADE**

Se você optar por participar deste projeto de pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

### **TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS**

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.

### **BASES DA PARTICIPAÇÃO**

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e o uso dos seus dados para o estudo será imediatamente interrompido.

### **ACESSO A RESULTADOS DE EXAMES**

Você tem o direito de ser atualizado(a) sobre os resultados parciais do estudo ou sobre resultados que sejam do conhecimento do médico do estudo. Os resultados de seus exames e do seu tratamento são seus e estarão disponíveis.

### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS**

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para a **Dra. Priscilla Brunelli Pujatti**, no telefone **(21)32071118** de 8 às 15 hs. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à

participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende Nº128, Sala 203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: [cep@inca.gov.br](mailto:cep@inca.gov.br).

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

## CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico obtidas durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas.

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste projeto.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Participante da Pesquisa

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável Legal  
(quando aplicável)

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste projeto de pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Data

APÊNCIDE B – Formulário de coleta de dados

Identificação do Paciente:

DADOS DA DOENÇA			
Tipo do tumor:		Estadiamento:	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
Grau do tumor:	<input type="checkbox"/> S.I. <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Local Metástase:	
Síndrome carcinoide:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
Tratamento Prévio à RNT:	<input type="checkbox"/> Cirurgia <input type="checkbox"/> Quimioterapia <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Hormonioterapia <input type="checkbox"/> Outro:	Curso da doença após RNT:	<input type="checkbox"/> Remissão total <input type="checkbox"/> Remissão parcial <input type="checkbox"/> Progressão <input type="checkbox"/> Óbito <input type="checkbox"/> Sem alterações
DADOS PESSOAIS			
Idade:		Sexo:	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Escolaridade:	<input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> 1º Grau Incompleto <input type="checkbox"/> 1º Grau Completo <input type="checkbox"/> 2º Grau Incompleto <input type="checkbox"/> 2º Grau Completo <input type="checkbox"/> Superior Incompleto <input type="checkbox"/> Superior Completo	Estado civil:	<input type="checkbox"/> Solteiro(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a)
Renda Familiar:	<input type="checkbox"/> Até R\$ 725,00 <input type="checkbox"/> R\$ 726 a 1550 <input type="checkbox"/> R\$ 1551 a 2275 <input type="checkbox"/> R\$ 2276 a 3000 <input type="checkbox"/> > R\$ 3000	Filhos:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 ou mais
DADOS DA TERAPIA RADIONUCLÍDICA			
Radiofármaco:		Forma Farmacêutica:	
Número de sessões:		Atividade por sessão:	
Protocolo	<input type="checkbox"/> Aminoácidos <input type="checkbox"/> Antiemético _____ <input type="checkbox"/> Outros		<input type="checkbox"/> Dieta prévia <input type="checkbox"/> TSH recombinante <input type="checkbox"/> Xarope de KI
Início do tratamento:	___/___/___	Término do tratamento:	___/___/___
APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO			
Entrevista	Data	Responsável	
Pré-terapia	___/___/___		
Durante terapia	___/___/___		
Pós-terapia	___/___/___		

APÊNCIDE C – Alterações da QVRS EORTC-QLQ-C30 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.

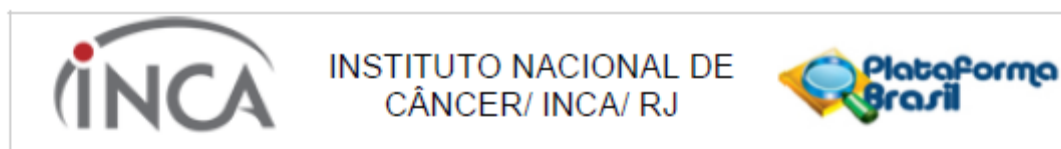
EORTC scale	T1 e T2 (n = 43)			T2 e T3 (n = 37)			T1 e T3 (n = 37)		
	Média	[IC 95%]	p-value	Média	[IC 95%]	p-value	Média	[IC 95%]	p-value
<b>Saúde Global</b>	1,15	(-5,36 a 7,65)	0,724	7,23	(1,12 a 13,35)	<b>0,022</b>	7,24	(0,41 a 14,08)	<b>0,038</b>
<b>Escalas funcionais</b>									
Função Física	-1,98	(-7,29 a 3,34)	0,457	4,74	(-1,97 a 11,46)	0,161	1,93	(-5,64 a 9,50)	0,609
Função Total	-2,65	(-11,72 a 6,43)	0,559	8,77	(-0,39 a 17,93)	0,060	7,02	(-3,53 a 17,57)	0,186
Função Emocional	3,41	(-3,49 a 10,31)	0,325	3,94	(-4,03 a 11,92)	0,323	7,23	(-1,62 a 16,09)	0,106
Função Cognitiva	-3,03	(-9,96 a 3,90)	0,383	-3,08	(-11,51 a 5,36)	0,465	-2,64	(-10,94 a 5,67)	0,524
Função Social	-0,76	(-10,40 a 8,89)	0,875	2,19	(-7,52 a 11,90)	0,651	0,88	(-10,00 a 11,75)	0,871
<b>Sintomas</b>									
Fadiga	3,03	(-5,32 a 11,39)	0,468	-5,56	(-13,38 a 2,26)	0,158	-2,63	(-13,25 a 7,99)	0,619
Náusea e vômito	-1,13	(-6,63 a 4,38)	0,682	-6,59	(-11,61 a -1,56)	<b>0,012</b>	-9,21	(-16,27 a -2,16)	<b>0,012</b>
Dor	-7,20	(-16,17 a 1,77)	0,113	4,83	(-6,27 a 15,92)	0,384	-3,07	(-16,96 a 10,81)	0,656
Dispneia	-2,28	(-11,90 a 7,35)	0,636	-2,63	(-11,23 a 5,96)	0,539	-3,51	(-11,06 a 4,04)	0,352
Insônia	3,79	(-7,19 a 14,76)	0,490	-1,75	(-16,15 a 12,65)	0,807	0,88	(-11,47 a 13,23)	0,886
Perda de apetite	-0,76	(-11,13 a 9,60)	0,883	0,88	(-11,73 a 13,49)	0,888	0,00	(-14,41 a 14,41)	1,000
Constipação	-3,79	(-12,86 a 5,28)	0,404	-3,51	(-11,06 a 4,05)	0,353	-7,89	(-20,74 a 4,95)	0,221
Diarreia	3,03	(-7,64 a 13,70)	0,570	-2,63	(-10,84 a 5,58)	0,520	-3,51	(-15,13 a 8,11)	0,544
Dificuldade Financeira	-3,79	(-18,16 a 10,58)	0,597	5,27	(-12,11 a 22,64)	0,543	0,00	(-16,31 a 16,31)	1,000

APÊNCIDE D – Alterações da QVRS EORTC-QLQ-NET21 entre os períodos de seguimento T1 (antes da terapia), T2 (3º ciclo) e T3 (12 semanas após terapia) em pacientes com TNE tratados com DOTATATE-<sup>177</sup>Lu no INCA entre 2015 e 2019.

EORTC scale	T1 e T2 (n = 30)			T2 e T3 (n = 25)			T1 e T3 (n =25)		
	Média	[IC 95%]	p-value	Média	[IC 95%]	p-value	Média	[IC 95%]	p-value
Sintomas endócrinos	-0,35	(-9,43 a 8,73)	0,938	0,43	(-10,83 a 11,68)	0,938	0,43	(-13,67 a 14,54)	0,950
Sintomas gastrointestinais	-3,64	(-10,10 a 2,83)	0,260	-9,24	(-17,45 a -1,03)	<b>0,029</b>	-12,56	(-22,02 a -3,10)	<b>0,011</b>
Sintomas relacionados ao tratamento				-2,14	(-8,61 a 4,33)	0,502			
Função social	3,95	(-4,38 a 12,28)	0,341	-9,41	(-18,80 a -0,02)	0,050	-5,13	(-14,48 a 4,22)	0,269
Preocupação com a doença	1,44	(-5,28 a 8,15)	0,665	1,28	(-8,42 a 10,98)	0,788	1,71	(-9,62 a 13,05)	0,758
Dor muscular ou óssea	0,00	(-13,40 a 13,40)	1,000	7,70	(-7,21 a 22,60)	0,298	0,00	(-16,16 a 16,16)	1,000
Função Sexual	-1,074	(-11,77 a 9,63)	0,839	6,41	(-5,65 a 18,47)	0,284	13,34	(-3,76 a 23,33)	0,119
Função Comunicação/Informação	1,07	(-6,32 a 8,47)	0,769	6,41	(-9,76 a 22,58)	0,422	10,26	(-4,38 a 24,89)	0,161
Imagem corporal	3,23	(-12,36 a 18,81)	0,675	-8,97	(-20,11 a 2,17)	0,110	-6,41	(-22,57 a 9,76)	0,422

## 10. ANEXOS

### ANEXO A - Parecer CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação das alterações na qualidade de vida provocadas pela terapia radionuclídica em pacientes oncológicos

**Pesquisador:** Priscilla Brunelli Pujatti

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 42567815.1.0000.5274

**Instituição Proponente:** Instituto Nacional de Câncer/ INCA/ RJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.026.183

**Data da Relatoria:** 02/05/2015

##### Apresentação do Projeto:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.004.598, datado de 30 de Março de 2015.

##### Objetivo da Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.004.598, datado de 30 de Março de 2015.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.004.598, datado de 30 de Março de 2015.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.004.598, datado de 30 de Março de 2015.

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

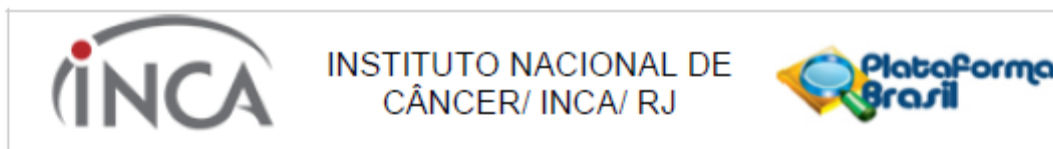
Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.004.598, datado de 30 de Março de 2015.

##### Recomendações:

Não se aplica.

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 20.231-092  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

## ANEXO A - Parecer CEP (continuação)



Continuação do Parecer: 1.026.183

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências apresentadas no Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.004.598, datado de 30 de Março de 2015:

#### 1 - No Projeto de Pesquisa:

1.1 - Apresentar a autorização para uso dos questionários que serão apresentados aos participantes da pesquisa.

RESPOSTA: Os questionários que serão utilizados são de acesso livre quando para utilização acadêmica. Faz-se um cadastro do pesquisador e do projeto no site <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30> e se recebe por e-mail os links para obtenção dos questionários solicitados. O conteúdo do e-mail encontra-se abaixo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2 - Na Ficha de coleta de dados não poderá haver quaisquer informações (nome, CPF, número de cadastro na instituição, endereço, etc.) que permita a identificação dos participantes da pesquisa. Estes deverão ser registrados em ordem numérica crescente e a relação com os dados de seu registro apresentados em separado do protocolo (e não anexados), de acesso exclusivo do Pesquisador Principal, garantindo assim o sigilo.

RESPOSTA: Os dados de nome e matrícula do paciente foram retirados do referido formulário e serão registrados separadamente em um caderno de cadastro, que ficará em posse do pesquisador principal, mantendo-se o sigilo. Os dados do paciente foram retirados do referido formulário e serão registrados na ficha de cadastro, que ficará em posse do pesquisador principal, mantendo-se o sigilo.

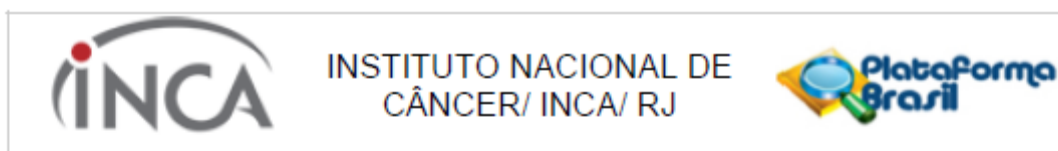
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

#### 2 - No TCLE:

2.1 - Na metodologia apresentada no arquivo do Projeto (página 7), estão escritos procedimentos de pesquisa que dizem respeito apenas a coleta de dados através dos questionários de qualidade de vida e características sócio-demográficas e clínicas do paciente. Em "procedimentos do estudo", solicita-se retirar o 1º parágrafo. Da forma como está escrito pode gerar confusão para o

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

## ANEXO A - Parecer CEP (continuação)



Continuação do Parecer: 1.026.183

participante. Considerando que esta pesquisa não fará procedimentos clínicos de nenhuma natureza, basta informar/solicitar o acesso aos dados do prontuário.

RESPOSTA: A modificação solicitada foi realizada.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.2 - em "custos", está escrito: "Se você concordar com o uso da parte das informações do seu prontuário médico como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas. Não haverá ressarcimento pela participação como um todo, não apenas pelo uso dos dados do prontuário.". Solicita-se melhorar a redação do item. Sugere-se o seguinte texto: "Você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nesse projeto de pesquisa. Você e seu/sua acompanhante serão adequadamente reembolsados, pelo pesquisador ou pelo patrocinador, referente as despesas com transporte e/ou alimentação para cada dia de consulta do estudo, caso não seja dentro da rotina prevista para seu comparecimento de acompanhamento pelo tratamento proposto.

RESPOSTA: A modificação solicitada foi realizada.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.3 - em "consentimento" está escrito: "o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu tumor e/ou meu sangue obtidos durante o atendimento nesse hospital". Manter apenas a referência o registro médico.

RESPOSTA: A modificação solicitada foi realizada.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3 - No Formulário de Submissão de Estudos no INCA:

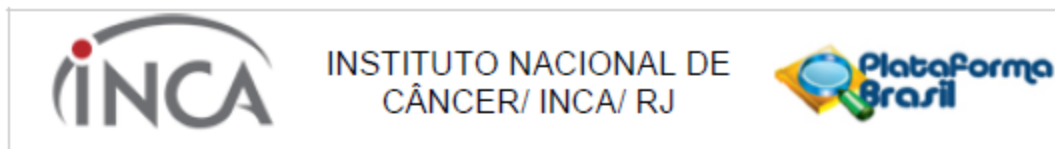
3.1 - solicitar autorização de todas as clínicas envolvidas no encaminhamento de seus pacientes para receber a terapia radionuclídica, como Abdomen, Cabeça de Pescoço e aquela cujo paciente apresente evolução de doença com metástase óssea.

RESPOSTA: As assinaturas das demais clínicas envolvidas foram obtidas.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



ANEXO A - Parecer CEP (continuação)



Continuação do Parecer: 1.026.183

**ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA**

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 16 de Abril de 2015

---

**Assinado por:**

**Carlos Henrique Debenedito Silva  
(Coordenador)**

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4558 E-mail: cep@inca.gov.br

**EORTC QLQ-C30** (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. As informações que você fornecer permanecerão estritamente confidenciais.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem alguma dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem alguma dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
<b>Durante a última semana:</b>				
	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil trabalhar ou realizar suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil praticar seu hobby ou participar de atividades de lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

## ANEXO B – Questionário geral para avaliação da QVRS EORTC QLQ-C30 (continuação)

PORTUGUESE (BRAZIL)

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido(a)?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade para se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades <u>financeiras</u> ?	1	2	3	4

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida em geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima



### EORTC QLQ – GI.NET21

Às vezes, os pacientes relatam os sintomas ou problemas relacionados abaixo. Por favor, indique até que ponto você apresentou esses sintomas ou problemas durante a última semana. Para responder, circule o número que melhor corresponde ao seu caso.

<b>Durante a última semana:</b>		<b>Não</b>	<b>Um</b>	<b>Modera-</b>	<b>Muito</b>	
			<b>pouco</b>	<b>damente</b>		
31.	Você teve ondas de calor?	1	2	3	4	
32.	Você percebeu ou lhe disseram que estava muito corado(a) / vermelho(a)?	1	2	3	4	
33.	Você teve suores noturnos?	1	2	3	4	
34.	Você sentiu desconforto na barriga ou no estômago?	1	2	3	4	
35.	Você teve a sensação de barriga inchada?	1	2	3	4	
36.	Você teve problemas de gases intestinais?	1	2	3	4	
37.	Você teve queimação ou azia?	1	2	3	4	
38.	Você teve dificuldade para comer?	1	2	3	4	
39.	Você apresentou efeitos colaterais ao seu tratamento? <i>(Se não estiver em tratamento, circule a opção N/A)</i>	N/A	1	2	3	4
40.	Você teve problemas devido a tomar injeções repetidamente? <i>(Se não estiver tomando injeções, circule a opção N/A)</i>	N/A	1	2	3	4
41.	Você ficou preocupado(a) com a possibilidade de o tumor reaparecer em outras partes do corpo?	1	2	3	4	
42.	Você ficou preocupado(a) com alguma perturbação em sua vida doméstica?	1	2	3	4	
43.	Você se preocupou com a sua saúde no futuro?	1	2	3	4	
44.	Até que ponto a sua doença ou o seu tratamento tem causado sofrimento às pessoas mais próximas a você?	1	2	3	4	
45.	Perda de peso tem sido um problema para você?	1	2	3	4	
46.	Aumento de peso tem sido um problema para você?	1	2	3	4	
47.	Você se preocupou com os resultados dos seus exames? <i>(Se não fez exames, circule a opção N/A)</i>	N/A	1	2	3	4
48.	Você teve dores musculares ou ósseas?	1	2	3	4	
49.	Você sentiu alguma diminuição da sua capacidade de sair de casa e viajar?	1	2	3	4	
<b>Durante as quatro últimas semanas:</b>						
50.	Você teve dificuldade em obter informações adequadas sobre a sua doença e o seu tratamento?	1	2	3	4	
51.	A doença ou o tratamento afetou negativamente a sua vida sexual? <i>(Se não for aplicável, circule a opção N/A)</i>	N/A	1	2	3	4