ALLAN GARMS MARSON

**A tomografia por emissão de pósitrons - 18F-
fluorodesoxiglicose-PET e a PET-CT no estadiamento e
tratamento do câncer do esôfago**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Rubens Antonio Aissar
Sallum

Coorientador: Prof. Dr. José Claudio Meneghetti

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marson, Allan Garms

A tomografia por emissão de pósitrons - 18F-fluorodesoxiglicose-PET e a PET-CT no estadiamento e tratamento do câncer do esôfago / Allan Garms Marson -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Rubens Antonio Aissar Sallum.

Coorientador: José Claudio Meneghetti.

Descritores: 1.Neoplasias esofágicas 2.18F-FDG-PET 3.PET-CT
4.Estadiamento de neoplasias 5.Adenocarcinoma 6.Carcinoma de células escamosas

USP/FM/DBD-316/17

Dedicatória

*Para minha avó Lourdes (In memoriam) - onde meus pensamentos se
dirigem nos momentos de dificuldades.*

*Aos meus filhos Felipe e Elena - sopro de vida para
vencer a morte.*

Agradecimentos

Agradeço a minha esposa Juliana, que me apoiou e me apoia mesmo nos momentos mais difíceis e me deu uma família maravilhosa.

Minha mãe, exemplo de força e perseverança, e meu pai que me fez justo e honesto.

Na figura dos meus tios João e Maria agradeço a todos os "Mourão" por serem minha família mesmo quando estou longe.

Agradeço ao meu tio Armando (*In memoriam*), a quem eu gostaria que estivesse aqui me assistindo e amparando, com ele abraço meus tios, primos e primas Garms.

Ao meu primo Bruno, companheiro de vida e de faculdade, por meio dele abraço e agradeço a todos da família Marson.

A minha prima Julia, que com seu sorriso e determinação "se meteu nessa empreitada" na coleta de dados dessa tese; na figura dela abraço seus primos, irmã, irmãos, tios e tias que são meus também.

Agradeço ao meu sogro Evaristo e minha sogra Rosa, que me amam como um filho, em nome deles abraço a todos da família Melo e San Juan. Adoro ser "agregado".

Agradeço ao meu Professor e exemplo de pessoa, Ivan Cecconello, com quem aprendi a ser médico, agradeço por acolher este caipira na Gastro. Devo a ele meu apreço pelas patologias do esôfago.

Agradeço ao meu amigo, orientador, espetacular cirurgião Rubens Sallum, pela paciência com que me orientou nesse caminho tão árduo.

Agradeço ao meu "irmão" mais velho Marco Aurélio (Marcão), que me acolhe e ampara. Foi graças aos seus conhecimentos científicos que esta tese seguiu pelo caminho certo.

Na figura dos Professores Fabio Lopasso, com quem iniciei meus primeiros experimentos científicos, e dos Professores Paulo Herman, Ulysses Ribeiro, Mitsunori, Prof. Carneiro, Bachella e Sergio Nahas, agradeço a todos os médicos da Cirurgia do Ap. Digestivo e da Cirurgia Geral do nosso "HC das Clínicas".

Agradeço ao Prof. Meneghetti e ao Prof. José Soares Jr. que me incentivaram nessa área tão desconhecida para o cirurgião. Graças a eles hoje consigo "curar" mesmo sem operar. Agradeço ao meu amigo e radiologista Artur, que me ensinou muita radiologia e muito contribuiu para esta tese.

Na figura do Prof. Pinotti (*In Memoriam*) agradeço a todos os "Zezos", pois foi ali que tudo começou na Medicina, agradeço por meio dele e de sua secretária Lúcia, a todos da CCAD.

Aos meus melhores amigos Waldemar e Renato um grande abraço, por meio deles agradeço a todos meus amigos de infância.

Agradeço ao meu amigo Sergião, já faz tempo que estamos juntos e que muitos anos venham. Por meio dele agradeço a todos que trabalham ao meu lado, em especial ao Liba, ao Tales e a Lú Marzan, com quem sempre é um prazer dividir o campo cirúrgico

Agradeço aos meus amigos do PAV, Claudinho, Coxinha (*In memoriam*), Maurão, e João, na figura deles abraço a todos que estiveram nos meus dias felizes de UNICAMP, assim como aos meus amigos da USP: Boi, Bruno e Claudião, por meio deles agradeço a minha turma de faculdade (turma 84) e de panela ("Looser Family").

Na figura do Rodrigo Ambar agradeço meus amigos de residência e meus amigos de ICESP, sem o Flavio, o outro Rodrigo, e o resto da equipe o Icesp não seria tão bom como é. Agradeço aos meus parceiros do HIAE, ao Zé, ao Zamba, ao Rocco e a todos os antigos e novos. É muito bom trabalhar com vocês!

Agradeço por fim aos amigos dos Expedicionários da Saúde, na figura do Ricardo, do Pinguin, da Rô, da Rigatto, da Cintia, do Fabinho, do Hugo, do Gui, do Atuí e de todos os outros que tornam a Medicina cada vez mais humana.

Na figura da Mirtes, da Tainá, da Vilminha e do Marcos Retzer (*In memoriam*) agradeço às meninas da secretaria da Gastro, assim como a todos da enfermagem do ICESP, do HC e do HIAE, sem vocês seria impossível ser médico e pesquisador. Agradeço a Jú, a Tati e o Tonan, que participaram ativamente nesse trabalho.

Como médico também fica doente agradeço a quem cuidou e cuida do meu corpo e alma. Obrigado Dr. Edson. Obrigado Celso.

Por fim, agradeço na figura de Roberto Felize (*In memoriam*) e Uwe, a todos os pacientes que deixaram suas vidas em minhas mãos. Sem poder ajudá-los nada disso faria sentido. Esta tese é principalmente para todos vocês!

"I know it's only rock'n'roll but I like it"

(The Rolling Stones)

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de siglas e abreviaturas**Lista de figuras****Lista de tabelas****Lista de gráficos****Resumo****Abstract**

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Epidemiologia.....	02
1.2	Tratamento Cirúrgico.....	03
1.3	Estadiamento Tomográfico.....	09
1.4	Estadiamento – 18-fluorodesoxiglicose - PET (18-FDG-PET/PET-SCAN).....	10
1.5	Estadiamento – PET-CT.....	12
1.6	Estadiamento – USG endoscópico e PET Ressonância (PET-REMA)	14
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	Objetivo Primário.....	17
2.2	Objetivos secundários.....	17
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	18
3.1	Casuística.....	19
3.2	Critérios de inclusão.....	20
3.3	Critérios de Exclusão.....	20
3.4	Fluxograma de estadiamento e reestadiamento	21
3.4.1	Decisão Terapêutica Inicial (etapa 1)	22
3.4.2	Decisão Terapêutica Final (etapa 2)	22
3.5	Comparação dos métodos: 18F-FDG-PET e PET-CT com a tomografia computadorizada.....	23
3.6	Análise estatística.....	27

3.6.1	Descritiva.....	27
3.6.2	Inferencial.....	28
4.	RESULTADOS.....	30
4.1	Comparação entre a tomografia e os diferentes métodos diagnósticos - 18F-FDG-PET e o PET-CT.....	31
4.1.1	Linfonodos Positivos (N+).....	31
4.1.2	Metástases (M1)	32
4.1.3	Comparação da mudança de conduta.....	33
4.1.4	Mudança de estadiamento segundo tipo histológico.....	34
4.1.5	Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT)	36
4.2	Comparação entre a tomografia e o 18F-FDG-PET.....	37
4.2.1	Comparação entre a tomografia e o 18F-FDG-PET.....	37
4.2.2	Metástases (M1) ao 18F-FDG-PET.....	38
4.2.3	Comparação da mudança de conduta ao 18F-FDG-PET.....	40
4.2.4	Mudança de estadiamento ao 18F-FDG-PET (PET-SCAN) segundo tipo histológico.....	41
4.2.5	Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao 18F-FDG-PET (PET-SCAN)	42
4.3	Comparação entre a tomografia computadorizada e o PET-CT.....	43
4.3.1	Tumores T4 e T1-3 ao PET-CT.....	43
4.3.2	Linfonodos Positivos (N+) ao PET-CT.....	44
4.3.3	Metástases (M1) ao PET-CT.....	45
4.3.4	Comparação da mudança de conduta ao PET-CT.....	47
4.3.5	Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao PET-CT.....	48

4.3.6	Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao PET-CT	48
4.3.7	Sobrevida global ao PET-CT.....	49
4.3.8	Sobrevida comparada à mudança de conduta.....	50
5.	DISCUSSÃO.....	53
6.	CONCLUSÕES.....	61
7.	ANEXOS.....	63
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

18F-FDG-PET - 18F-fluorodesoxiglicose com Tomografia por Emissão de Pósitrons

PET-SCAN – Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons

PET-CT – Tomografia Computadorizada com Tomografia por Emissão de Pósitrons

PET-REMA – Ressonância Magnética com Tomografia por Emissão de Pósitrons

USG-EDA – Ultrassonografia Endoscópica

TC – Tomografia Computadorizada

DGRE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

CEC – Carcinoma Espinocelular

ADENO – Adenocarcinoma

HC – Hospital das Clínicas

FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

UICC – União Internacional Contra o Câncer

SUV – *Standardized Uptake Value* / Valor do Índice de Captação Tumoral

T – Tumor primário

N – Linfonodo

M – Metástase

DWI – *Diffusion-weighted imaging*

InCor – Instituto do Coração

SUS – Sistema Único de Saúde

ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

TEG – Transição Esofagogástrica

JEG - Junção Esofagogástrica

Tabela 1	Número de casos concordantes de linfonodos positivos entre os métodos (CT X PET).....	31
Tabela2	Número de casos concordantes de metástases positivas entre os métodos (CT X PET).....	33
Tabela3	Número de casos concordantes de linfonodos positivos entre os métodos (CT X PET SCAN).....	38
Tabela4	Número de casos concordantes de metástases positivas entre os métodos (CT X PET SCAN).....	39
Tabela5	Número de casos concordantes de invasão tumoral (T4) entre os métodos (CT X PET-CT).....	43
Tabela6	Comparação da proporção de linfonodos positivos (N+) entre a tomografia e o PET-CT.....	45
Tabela7	Número de casos concordantes de metástases positivas entre os métodos (CT X PET-CT).....	46

Figura 1	Disseminação linfonodal no câncer do esôfago de acordo com a topografia tumoral (Sociedade Japonesa para Doenças do Esôfago.....	05
Figura 2	Localização do adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica. Classificação de Siewert (tipo I, tipo II e tipo III).....	06
Figura 3	Invasão tumoral na parede esofágica.....	07
Figura 4	Fluxograma – Estadiamento e decisão terapêutica em pacientes com câncer de esôfago.....	21
Figura 5	Sobre estadiamento ao 18F-FDG-PET – identificação de dois linfonodos, não observados à TC.....	25
Figura 5.1	Subestadiamento ao 18F-FDG-PET - identificação de linfonodo positivo à tomografia, não identificado ao exame de 18F-FDG-PET.....	25
Figura 6	Sobre estadiamento ao PET-CT – identificação de linfonodo cervical não suspeito à TC	26
Figura 6.1	Subestadiamento ao PET-CT linfonodo positivo à TC não identificado ao exame de PET-CT.....	26

Gráfico 1	Comparação da proporção de linfonodos acometidos (N+), entre a tomografia e o PET (18F-FDG-PET + PET-CT).....	31
Gráfico 2	Comparação da proporção de metástases entre a tomografia e o PET (18F-FDG-PET + PET-CT).....	32
Gráfico 3	Comparação da proporção de mudança de conduta após ou sobre o estadiamento e o subestadiamento pelo PET (18F-FDG-PET + PET-CT).....	34
Gráfico 4	Comparação da proporção de estadiamento entre diferentes tipos histológicos ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT).....	35
Gráfico 5	Comparação da proporção de mudança de conduta entre diferentes tipos histológicos estadiados ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT).....	36
Gráfico 6	Comparação da proporção de linfonodos entre a tomografia e o 18F-FDG-PET (PET-SCAN).....	37
Gráfico 7	Comparação da proporção de metástases entre a tomografia e o 18F-FDG-PET (PET-SCAN).....	39
Gráfico 8	Comparação da proporção de mudança de conduta após ou sobre o estadiamento e o subestadiamento pelo 18F-FDG-PET (PET-SCAN).....	40
Gráfico 9	Comparação da proporção de estadiamento entre diferentes tipos histológico 18F-FDG-PET (PET-SCAN).....	41
Gráfico 10	Comparação da proporção de mudança de conduta	

	entre diferentes tipos histológicos estadiados ao 18F-FDG-PET (PET-SCAN).....	42
Gráfico 11	Comparação da proporção de tumores T4 e T1-3 entre a tomografia e o PET-CT.....	43
Gráfico 12	Comparação da proporção de linfonodos positivos (N+) entre a tomografia e o PET-CT.....	44
Gráfico 13	Comparação da proporção de metástases (M1) entre a tomografia e o PET-CT.....	46
Gráfico 14	Comparação da proporção de mudança de conduta segundo o sobre estadiamento e o subestadiamento ao PET-CT.....	47
Gráfico 15	Comparação da proporção de estadiamento entre diferentes tipos histológicos ao PET-CT.....	48
Gráfico 16	Comparação da proporção de mudança de conduta entre diferentes tipos histológicos ao PET-CT.....	49
Gráfico 17	Curva de sobrevida global ao estadiamento com PET CT.....	50
Gráfico 18	Curvas de sobrevida comparadas à mudança de conduta após estadiamento com PET-CT.....	50
Gráfico 19	Curvas de sobrevida comparadas ao sobre estadiamento e ao subestadiamento com PET-CT.....	51
Gráfico 20	Curvas de sobrevida comparadas ao sobre estadiamento e ao subestadiamento de indivíduos com o mesmo estadiamento ao PET-CT.....	52

Marson AG. A tomografia por emissão de pósitrons - 18F-fluorodesoxiglicose-PET e a PET-CT no estadiamento e tratamento do câncer do esôfago [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O câncer do esôfago é uma das neoplasias do aparelho digestivo com maior gravidade e que apresenta grande morbimortalidade, mesmo quando o diagnóstico é precoce. A maioria dos pacientes é diagnosticado nos estágios avançados. O tratamento depende do estadiamento da neoplasia que avalia a profundidade de invasão do tumor (T), a disseminação linfonodal (N) e a presença de metástases a distância (M) e segue as orientações da União Internacional Contra o Câncer (UICC). Nas últimas décadas o estadiamento era realizado convencionalmente pela tomografia computadorizada (TC) e atualmente com a utilização de equipamentos que avaliam o metabolismo glicolítico do tumor como o 18F-FDG-PET e o PET-CT. Este estudo teve como **Objetivo** avaliar a relação entre a tomografia computadorizada e os métodos metabólicos como o 18F-FDG-PET e PET-CT, no estadiamento e tratamento do Adenocarcinoma e do Carcinoma Espinocelular (CEC) do esôfago.

Método: Foram avaliados 331 pacientes com diagnóstico de Adenocarcinoma e CEC do esôfago entre 2008 e 2014. Destes, 55 pacientes (16,6%) apresentaram Adenocarcinoma e 276 (83,4%) apresentaram CEC. A idade variou de 38 a 92 anos, com média de 62,9 ($\pm$ 9,8) anos. Inicialmente foram submetidos ao estadiamento com TC e proposta de conduta cirúrgica curativa ou tratamento paliativo. Posteriormente foram avaliados com a inclusão do 18F-FDG-PET ou do PET-CT e foi definida a conduta final.

Resultados: A proporção de linfonodos positivos (N+) na tomografia foi de 71%, enquanto que nos métodos metabólicos foi de 70,1% ($p=0,834$), contudo, com pequena concordância ($Kappa=0,339$). A proporção de metástases (M1) encontradas na TC foi de 44,1% e no PET-CT 47,1%. Para metástases, o teste *Kappa* mostrou que os dois métodos apresentam uma concordância regular (0,452), apresentando mudanças de estadiamento em 36,5% dos indivíduos, sendo 19,3% com sobre estadiamento e 17,2% com subestadiamento. Entretanto, apenas 63 pacientes (19%) apresentaram mudança de conduta final e esta foi maior nos pacientes com sobre estadiamento (67,2%) ($p<0,005$). Nos pacientes com Adenocarcinoma, observou-se um número maior de subestadiamento (32,7%), comparado àqueles com CEC (15,4%) ($p<0,0001$), entretanto, sem apresentar diferença estatisticamente significativa quando avaliada a mudança de conduta.

Avaliando individualmente os 140 pacientes estadiados com 18F-FDG-PET, 52,9% apresentaram linfonodos positivos (N+), valor semelhante à tomografia ($p=0,053$), entretanto com concordância pequena, cerca de 32,9% destes com metástases (M1) ($p=0,749$) e com concordância regular entre os métodos. Após o estadiamento, ocorreu uma mudança de conduta de 23,6% quando avaliado por equipe multidisciplinar. Com o uso do PET-CT, a proporção de tumores T4 foi de 27,2% ($p=0,071$), porém, com concordância boa com a tomografia ($Kappa=0,616$). A proporção de linfonodos positivos (N+) foi de 82,7%, com pequena concordância com a tomografia ($Kappa=0,392$). A proporção de metástases (M1) no PET-CT foi de 57,6%, com concordância regular ($Kappa=0,465$). Apresentaram mudança de estadiamento 34% dos indivíduos, sendo 19,3% com sobre estadiamento e 14,7% com subestadiamento. Entretanto, dos 191 pacientes, apenas 30 (15,7%) apresentaram mudança de conduta final, sendo que 67,6% ocorreu nos casos com sobre estadiamento, quando comparada aos casos com subestadiamento (17,9%) ($p<0,005$). Pacientes com Adenocarcinoma apresentaram um número maior de subestadiamento (30%), comparado àqueles com CEC (11,8%), ($p<0,0001$), entretanto, sem apresentar diferença estatisticamente significativa. A sobrevida global, quando avaliados com PET-CT, foi em torno de 30% após 30 meses, sendo semelhante tanto no grupo de pacientes em que houve mudança de conduta quanto no grupo em que esta mudança de conduta não ocorreu. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que no estadiamento tomográfico com 18F-FDG-PET e com PET-CT foi identificado um número expressivo de pacientes em estágios avançados, entretanto estes achados muitas vezes diferem entre si. A mudança de conduta ocorre em número expressivo de pacientes e geralmente nos casos em que ocorre sobre estadiamento. Embora o Adenocarcinoma apresente um número maior de casos de subestadiamento que o CEC, esta mudança de estadiamento não se reflete na mudança de conduta quando comparados. Torna-se importante, portanto, a avaliação multiprofissional em serviço de excelência no momento de decisão sobre a melhor terapêutica. Por fim, observamos a mesma curva de sobrevida entre aqueles pacientes em que há certeza da conduta a ser tomada e aqueles em que a conduta foi mudada após o uso do PET-CT, o que corrobora a necessidade da utilização em conjunto desses dois métodos.

Descritores: Neoplasias esofágicas; 18F-FDG-PET; PET-CT; Estadiamento de neoplasias; Adenocarcinoma; Carcinoma de células escamosas

Abstract

Marson AG. Positron emission tomography - 18F-fluorodeoxyglucose-PET and PET-CT in staging and treatment of esophagus cancer [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Esophagus cancer is one of the most serious neoplasms of the digestive tract that presents great morbidity and mortality even in early diagnosis. Most patients are diagnosed in advanced stages. Treatment depends on tumor staging, which evaluates the depth of tumor invasion (T), lymph node spread (N) and the presence of distant metastases (M) and follow the guidelines of Union for International Cancer Control (UICC). In the last decades, staging was performed conventionally by computed tomography (CT) and currently with the use of equipments that evaluates tumor glycolytic metabolism such as 18F-FDG-PET and PET-CT. This study has as main **Objective** to evaluate the relationship between computed tomography and metabolic methods such as 18F-FDG-PET and PET-CT in the staging and treatment of Adenocarcinoma and Spinocellular Carcinoma (SCC) of the esophagus. **Method:** A total of 331 patients diagnosed with adenocarcinoma and esophageal SCC were evaluated between 2008 and 2014. 55 of these patients (16.6%) had adenocarcinoma and 276 (83.4%) had CPB, ranging from 38 to 92 years, mean age of 62.9 (+/- 9.8) years. Initially they underwent staging with CT and it was proposed a curative surgical management or palliative treatment. Lately they were evaluated with the inclusion of 18F-FDG-PET or PET-CT and then the final management was defined. **Results:** The proportion of positive lymph nodes (N +) on the CT scan was 71%, whereas in the metabolic methods it was 70.1% ($p=0.834$), however, with a fair agreement ($Kappa=0.339$). The proportion of metastases (M1) found in CT was 44.1% and in PET-CT, 47.1%. For metastases, the Kappa test showed that the two methods presented a moderate agreement (0.452), presenting staging changes in 36.5% of subjects, being 19.3% with upstaging and 17.2% with downstaging. However, only 63 patients (19%) showed changes in the final management and this was higher in upstaging patients (67,2%) ($p<0,005$). In patients with Adenocarcinoma, a greater number of downstaging was observed (32.7%), compared to those with CPB (15.4%) ($p <0.0001$), however, without any statistically significant difference when the change of management was

evaluated. Evaluating individually the 140 patients staged with 18F-FDG-PET, 52.9% presented positive lymph nodes (N +), data similar to tomography ($p = 0.053$), however with fair agreement, about 32.9% of these had metastases (M1) ($P=0.749$) and with moderate agreement between the methods. After the staging, a conduct change of 23.6% occurred when evaluated by a multidisciplinary team. With the use of PET-CT, the proportion of T4 tumors was 27.2% ($p = 0.071$), but with good agreement with tomography ($Kappa=0.616$). The proportion of positive lymph nodes (N+) was 82.7%, with fair agreement with the tomography ($Kappa=0.392$). The proportion of metastases (M1) in PET-CT was 57.6%, with moderate agreement ($Kappa=0.465$). 34% of the individuals presented staging change, 19.3% with upstaging and 14.7% with downstaging. However, only 30 (15.7%) out of 191 presented a final change of behavior, 67.6% of which occurred in cases with upstaging when compared to cases with downstaging (17.9%) ($p<0.005$). Patients with adenocarcinoma had a greater number of downstaging (30%) compared to those with CPB (11.8%), ($p<0.0001$), however, with no statistically significant difference. Overall survival when staged with PET-CT was around 30% after 30 months, being similar both in the group of patients where there was change of management and in the group where this change of management did not occur. **Conclusion:** It was concluded that in the tomographic staging with 18F-FDG-PET and with PET-CT an expressive number of patients in advanced stages was identified, however these findings often differ from each other. The change in management occurs in an expressive number of patients, and usually in cases where upstaging occurs. Although Adenocarcinoma presents a greater number of cases of downstaging than CPB, this change in staging is not reflected in the change of management when both are compared. It is important, therefore, the multiprofessional evaluation in service of excellence when deciding on the best therapeutics. Finally, we observed the same survival curve between those patients in which there is certainty of the management to be taken and those in which the management was changed after the use of PET-CT, which corroborates with the need to use these two methods together.

Descriptors: Esophageal neoplasms; Positron-Emission Tomography; Positron Emission Tomography Computed Tomography; Neoplasm staging; Adenocarcinoma; Carcinoma, Squamous Cell.

1. Introdução

1.1 Epidemiologia

As neoplasias malignas do esôfago, correspondem hoje à sexta maior causa de morte no mundo, surgindo cerca de 500.000 novos casos a cada ano. Apresenta também semelhante número de óbitos¹. Cerca de 80% das neoplasias do esôfago ocorrem em países em desenvolvimento².

No Brasil, o câncer de esôfago é o 6º mais frequente entre os homens e 13º entre as mulheres, segundo estimativa do Instituto Nacional do Câncer - INCA³.

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tumor de esôfago mais frequente no mundo. Entretanto, na Austrália, EUA, França e Reino Unido, a presença do adenocarcinoma (adeno) supera o número de carcinomas espinocelulares, associados, principalmente, à doença do Refluxo Gastroesofágico⁴ (DRGE).

Tanto no carcinoma espinocelular como no adenocarcinoma, a sobrevida é extremamente baixa, de 15%-20% em cinco anos, ainda que diagnosticado nos estágios iniciais e tratados adequadamente^{5,2;6}. A agressividade destes tumores, frequentemente diagnosticados em estágios avançados, torna o tratamento cirúrgico com intenção curativa aplicável em um número seleto de casos². Portanto, objetiva-se o diagnóstico precoce para que a estratégia de tratamento seja individualizada e definida por equipe multidisciplinar⁵.

1.2 Tratamento Cirúrgico

O principal tratamento com intenção curativa para as neoplasias do esôfago é o tratamento cirúrgico. Trata-se da esofagectomia com linfadenectomia⁷. Procedimento que ganhou força na escola japonesa, com Hiroshi Akiyama (1981)⁸ e na escola americana com David Skinner (1984)⁹.

As primeiras esofagectomias ocorreram no início do século com Franz Turek¹⁰ e Wolfgang Denk¹¹ em 1913, procedimento este sem a reconstrução do trânsito após a retirada do órgão. Somente em 1933 Ohsawa¹² realizaria o tratamento cirúrgico com reconstrução.

Na década de 1940, Ivor Lewis¹³ padroniza a técnica de ressecção de tumores do esôfago com a associação de toracotomia direita e laparotomia, com reconstrução gástrica intratorácica. A reconstrução cervical somente seria empregada a partir da década de 1970.

No Brasil, a primeira esofagectomia ocorreu em 1948 no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com os professores Alípio Correa Neto e Euríclides de Jesus Zerbini¹⁴. Em 1976, estudos realizados pelo grupo do Prof. Henrique Walter Pinotti padronizaram a esofagectomia sem toracotomia, através do diafragma, com vantagens na morbimortalidade peri-hospitalar¹⁵.

Com o desenvolvimento de técnicas minimamente invasivas como a esofagectomia transmediastinal vídeo laparoscópica (Cuschieri 1992)¹⁶ e videotoracoscópicas (Sadanaga et al. – 1994)¹⁷ foi possível a associação de

ampla ressecção linfonodal. No nosso meio, o tratamento minimamente invasivo iniciou-se no ano 2000¹⁸.

Devido à alta complexidade do procedimento cirúrgico, torna-se fundamental o estadiamento preciso do paciente para que possa ser realizado o tratamento individualizado e se evitem cirurgias desnecessárias, pois, no momento do diagnóstico, 50%-80% dos pacientes com neoplasia do esôfago apresentam doença localmente avançada, inviabilizando o tratamento cirúrgico^{19 20 21 22}.

Isto se deve à topografia do tumor e suas vias de disseminação linfática e hemática. Com o avanço tecnológico das últimas décadas, verificou-se que cerca de um terço dos pacientes, ao serem avaliados, apresentam doença metastática^{19 20 23 22}.

A disseminação linfonodal ocorre tanto para linfonodos locorregionais, como para linfonodos e órgãos à distância. Os linfonodos preferenciais de drenagem dependem da localização do tumor no esôfago (*Japan Esophageal Society*,2009) (Figura 1)²⁴.

Figura1- Disseminação linfonodal no câncer do esôfago de acordo com a topografia tumoral (Sociedade Japonesa para Doenças do Esôfago)

FONTE: *Japan Esophageal Society*, 2009²⁴.

Os tumores da transição esôfago-gástrica, por sua vez, são classificados preferencialmente pelos estudos propostos por Siewert – 1988 (Figura 2)²⁵, em que se avalia os últimos 5 cm do esôfago torácico e os primeiros 5 cm do esôfago abdominal.

Por esta classificação, o tipo I apresenta invasão tumoral de 1 a 5 cm de esôfago torácico, no tipo II a invasão tumoral acomete 1 cm de esôfago torácico a 2 cm de esôfago abdominal e o tipo 3 a invasão tumoral de 2 cm do esôfago abdominal até 5 cm. A disseminação tumoral varia em cada uma

destas localizações sendo que sua ressecção e linfadenectomia obedecem aos critérios da escola japonesa²⁴.

Figura 2- Localização do adenocarcinoma da junção esôfago gástrica. Classificação de Siewert (tipo I, tipo II e tipo III)

FONTE: Siewert JR, Stein HJ, 1998²⁵.

Para avaliar a invasão tumoral, têm-se que a parede esofágica é composta por três camadas: mucosa, submucosa e muscular própria. A mucosa é composta pelo epitélio (m1), lâmina própria (m2) e muscular da mucosa (m3). A submucosa se divide em sm1 (interna), sm2 (média) e sm3 (externa). A muscular própria apresenta-se com fibras circulares e longitudinais. Tumores que invadem a submucosa são denominados T1b, os

que invadem a muscular própria T2, a adventícia T3 e estruturas adjacentes T4²⁶.

Nas camadas do esôfago não há serosa, o que coloca os tecidos conectivos periesofágicos diretamente em contato com a muscular própria. A drenagem linfonodal ocorre tanto através da parede esofágica como pelos linfonodos regionais até o ducto torácico (Figura 3).

Figura 3- Invasão tumoral na parede esofágica

FONTE: Manual da *International Society for Diseases of the Esophagus (ISDE)*, 2010²⁶.

Esta disposição anatômica permite que metástases linfonodais ocorram diretamente da submucosa para o ducto torácico em até 43% das vezes²⁴, com as metástases acometendo individualmente linfonodos variando de 21% a 50%^{27,28,29}. Assim, linfonodos periesofágicos podem drenar para linfonodos distantes de onde se encontram, tanto para o plexo cervical como também para linfonodos abdominais²⁷.

O principal fator prognóstico é justamente a presença ou não de linfonodos acometidos. A sobrevida em cinco anos varia de 70% a 92% em pacientes sem linfonodos acometidos, caindo para cerca de 18% a 47% quando metástases linfonodais estão presentes³⁰.

Portanto, o estadiamento dos tumores do esôfago é de suma importância, pois permite avaliar a ressecabilidade do órgão, assim como a presença de lesões à distância³¹. Desde 1977 utiliza-se o estadiamento TNM para as neoplasias do esôfago³².

Tumores completamente ressecáveis (estatus R0) apresentam sobrevida significativamente maior que aqueles irressecáveis (T4), com linfonodos positivos (N+) ou metástases à distância (M1)^{24 30 31}. Nas últimas décadas, inúmeros estudos vêm sendo realizados com o objetivo de identificar o método diagnóstico mais preciso para estadiamento (TNM) destas neoplasias³³. Destacam-se dentre os exames diagnósticos a tomografia computadorizada, os exames radiológicos metabólicos como o 18F-FDG-PET e o PET-CT, o USG endoscópico e atualmente a PET Ressonância^{34,35,36,37,38,39,40,41}.

À partir de 2010, com a sétima edição para o estadiamento TNM, realizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), ganha importância a quantidade de linfonodos peri-regionais positivos, (até 2, 3-6 e maior que 7) indicando a gravidade da disseminação N1, N2 e N3, respectivamente²⁶, contrastando com a presença de disseminação à distância visto anteriormente, com a classificação de 2002^{42 43}.

Os pilares modernos para o tratamento cirúrgico do câncer do esôfago levam em conta, portanto, a invasão loco regional ao esôfago e a disseminação linfonodal. O objetivo final é a retirada não somente do tumor, mas principalmente dos linfonodos peri-tumorais, minimizando a recidiva^{8,10} e aumentando a sobrevida¹⁸.

1.3 Estadiamento Tomográfico

Nas últimas décadas, a tomografia computadorizada (TC) foi considerada o método de eleição no estadiamento das neoplasias do esôfago, especialmente nas formas avançadas⁴⁴.

Trata-se de método não invasivo, de baixo custo, mas que apresenta limitações na detecção de doença localmente avançada, assim como nas metástases à distância^{45 46 47 48}.

Para avaliar a profundidade da lesão o uso da tomografia apresenta limitações, apresentando maior sensibilidade para tumores que invadem estruturas adjacentes (T4)⁴⁹. Quantifica a invasão local de aorta com acurácia em torno de 80%⁴⁷, invasão de mediastino (88%-100%), árvore traqueobrônquica (88%-97%) e 95% para o pericárdio^{50 51 52}.

Considerando metástases linfonodais, a Tomografia Computadorizada, por avaliar apenas as dimensões das lesões, pode levar a erros diagnósticos, visto que linfonodos aumentados podem ser reativos, enquanto linfonodos pequenos podem estar invadidos pelo tumor³⁴. Tal aumento é sugestivo de

metástases quando linfonodos abdominais e torácicos são maiores que 1 cm, e supra claviculares maiores que 0,5 cm. A detecção destas metástases peritumorais apresenta sensibilidade de 50% e especificidade de 83%³⁴. Além disso, linfonodos peritumorais podem ser confundidos com o próprio tumor⁵⁴ e, independente do tamanho, podem estar acometidos.

Recentemente, a revisão de 20 estudos prévios apontou para uma sensibilidade de 59% e uma especificidade de 81%⁵⁵, na detecção de linfonodos acometidos avaliados pela tomografia computadorizada.

Os principais sítios de metástases ao diagnóstico do câncer esofágico são o fígado (35%), o pulmão (20%) e os ossos (9%)⁵⁶. A utilização de tomógrafos modernos e a infusão de contraste iodado permitem a detecção destas metástases quando maiores que 2,0 cm com sensibilidade entre 70% e 80%^{56 57}.

1.4 Estadiamento – 18F-fluorodesoxiglicose - PET (18-FDG-PET/PET-SCAN)

Nas últimas décadas, métodos diagnósticos que avaliam o metabolismo tumoral como a tomografia por emissão de pósitrons utilizando 18F-fluorodesoxiglicose (PET-SCAN) promoveram grande avanço na área oncológica, auxiliando no diagnóstico de neoplasias e diferenciando tumores benignos de malignos⁵⁸. A 18-FDG-PET ganhou destaque pela acurácia no estadiamento destas lesões nas últimas décadas^{22,59,60,61}. Entretanto, tal

método apresenta limitações, como por exemplo a dificuldade de identificar lesões pequenas onde não ocorre a captação do rádiofarmaco⁶².

O impacto deste método, se consolidou nas decisões terapêuticas^{60,61,63}, embora muitas vezes a detecção de linfonodos peritumorais seja prejudicada pela sensibilidade do 18F-fluorodesoxiglicose^{59,64,65,66}. Para uma melhor decisão terapêutica, já em 1992 associou-se o emprego do 18F-FDG na correlação visual com a tomografia computadorizada, denominado PET-CT⁵⁸.

A intensidade de captação deste método é definida pelo valor padrão de captação denominado SUV (*Standardized Uptake Value*) que, por sua vez, depende do tempo de equilíbrio do rádiofarmaco no organismo, considerando seu valor máximo, denominado SUV_{máx}⁶⁷. Estudos reportam o acúmulo acima de 92% em tumores do esôfago⁶⁵.

O metabolismo tumoral garante esta captação, embora reações inflamatórias em tecidos normais possam falsamente sugerir malignidade, favorecendo a erros no estadiamento, com a possibilidade de diagnósticos falsos positivos²⁷ e repercussão na conduta frente às neoplasias esofágicas.

O emprego destas tecnologias no diagnóstico e estadiamento tumoral muitas vezes evita cirurgias desnecessárias, ou ainda promove tratamento curativo em pacientes antes considerados com doença avançada⁶⁸. Ainda hoje, observamos resultados diversos na alteração da conduta clínica ou cirúrgica, variando de 9% a 52%, sendo 9% de Liberale et al.⁶¹ 14% de Yeung et al.⁶⁹, 25% de Gananadha et al.⁷⁰, 38% de Chatterton et al.⁷¹, e até 52% por Moreau-

Zabotto et al.⁷². Utilizando o tomógrafo híbrido PET-CT, estudos como de Williams et al.⁷³ identificaram 18% de mudança na conduta final.

Além disso, métodos metabólicos têm grande importância, não somente no estadiamento inicial, mas também no reestadiamento⁷⁴ após realização de terapia neoadjuvante^{75,76}.

1.5 Estadiamento – PET-CT

Na década de 1990 foram desenvolvidos os primeiros métodos com associação entre métodos com emissão de pósitrons e tomografia (CT) integrados, o que representou grande avanço no diagnóstico radiológico das neoplasias em geral, sendo chamados comercialmente de PET-CT⁷³.

O PET-CT realiza a sobreposição (fusão) de imagens metabólicas do PET às imagens anatômicas da tomografia computadorizada, conseguindo associar à alta sensibilidade metabólica ótima correlação anatômica⁷⁷.

Assim como no 18F-FDG-PET, a intensidade de captação deste método é definida pelo valor SUV, que por sua vez, depende do tempo de equilíbrio do radiofármaco no organismo⁶⁷.

Tal exame diagnóstico permite a detecção precoce e localização precisa da lesão primária, assim como metástases e linfonodos acometidos em comparação à avaliação isolada por 18-FDG-PET ou CT^{73 78}.

Na detecção de metástases linfonodais das neoplasias de esôfago pelo PET-CT, Kato et al.⁷⁹ observaram 80% de linfonodos a mais quando comparado à Tomografia Computadorizada exclusiva. Outros estudos identificam que o número de linfonodos ao PET-CT foi superior ao da tomografia, com concordância de 69,2%⁸⁰. Quanto à mudança de conduta após o estadiamento, observou-se em um estudo realizado em 2015, que 47,3% dos indivíduos apresentaram metástases à distância, não visualizadas pela TC, possibilitando tratamento adequado por meio do PET-CT, possibilitando tratamento adequado⁸¹.

Com relação a presença de metástases para órgãos à distância, o PET-CT foi superior à tomografia, detectando 38% de metástases a mais⁸².

Tal método permite também a detecção de um segundo tumor primário em até 8% dos indivíduos, sendo os mais comuns os tumores de colón e reto (55%), seguidos pelos tumores de pulmão, renal, tireoide, cabeça e pescoço²¹.

Como fatores que limitam tal método encontramos inúmeros casos de falsos positivos que ocorrem tanto em lesões benignas, como também em processos inflamatórios decorrentes de rádio quimioterapia, infecções fúngicas (*Cândida*), ou mesmo decorrentes da doença do refluxo gastroesofágico e suas vertentes mais graves como o Esôfago de Barrett^{83,84,85,86}.

Devido também a pobre resolução espacial do PET-CT e a não utilização de contraste comparado à tomografia, a avaliação de estágios iniciais (T1-T3) torna-se limitada⁸⁷.

1.6 Estadiamento – USG endoscópico e PET Ressonância (PET-REMA)

As características de invasão tumoral através da parede do esôfago são melhores avaliadas através do ultrassom endoscópico (USG-EDA 7.5-12MHz)⁵⁴. Trata-se de método em que se acopla a possibilidade de realização de exame de ultrassom aos endoscópicos, nele é possível avaliar a invasão nas diferentes camadas da parede esofágica. Em revisão de 21 estudos iniciais com o uso do USG-EDA, sua acurácia foi cerca de 84%, variando de 88%-100% nos estágios avançados (T4)⁸⁸.

Entretanto, apresenta limitações nos tumores que foram submetidos à neoadjuvância com quimioterapia e radioterapia^{89,90} e também naqueles tumores de grande tamanho que, pela estenose submetida ao esôfago, impedem a passagem do aparelho, variando de 37% a 81%⁹¹.

Apresenta grande importância no diagnóstico de linfonodos locorregionais, com sensibilidade de até 85% e especificidade de 70% a 95%^{53,54}. Mas como os principais sítios de metástases (M) das neoplasias do esôfago são à distância, não são possíveis de identificação por este método, pois a penetração do feixe de USG se estende até 5 cm³⁸.

Atualmente, tanto o PET-CT como o ultrassom endoscópico têm papel fundamental no estadiamento inicial das neoplasias de esôfago⁹². Ao lado destes métodos, o uso da Ressonância Magnética com *diffusion-weighted imaging* (DWI) ganha espaço como tecnologia promissora⁹³.

Estudos revelam uma sensibilidade de até 96% de detecção para tumores T3 e de 100% para tumores T4. Apresentando para a detecção linfonodal 81%⁹⁴. Até o momento não se encontram estudos para a avaliação de metástases à distância por este método.

Em nosso meio, foi desenvolvido desde 2005 pelo Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP) um projeto, SDC 2637/05/057 – CAPPesq 0460/05 - denominado “Estudo de Custo/Efetividade para o Sistema Único de Saúde-SUS sobre o Exame de Metabolismo de Glicose Marcada com Flúor- 18 pela Tomografia de Emissão de Pósitrons – PET” para avaliar esta tecnologia em diversos tipos de tumores: pulmão, esôfago, estômago, cólon e linfomas.^{95 96}

Desde 2008 pacientes com neoplasia de esôfago foram avaliados e estadiados por PET-CT e tomografia computadorizada, seguidos pelo Serviço de Cirurgia do Esôfago tanto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP-FMUSP. A ausência de estudos nacionais no câncer do esôfago e da transição esofagogástrica (TEG), inicialmente com 18-FDG-PET (PET-SCAN) e posteriormente com o PET-CT, que corroborassem resultados internacionais, motivou a realização deste estudo.

Além disso, torna-se importante a presença de estudos que identifiquem mais precisamente a correlação entre a tomografia computadorizada e métodos metabólicos como o 18F-FDG-PET e o PET-CT.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Primário

O objetivo primário do estudo é avaliar o impacto da associação do 18F-FDG-PET e do PET-CT na decisão terapêutica das neoplasias do esôfago, comparando-os ao estadiamento convencional realizado pela tomografia computadorizada.

2.2. Objetivos Secundários

- a) Avaliar os resultados na alteração de estadiamento e mudança de conduta para adenocarcinoma e carcinoma espinocelular do esôfago.
- b) Avaliar as diferenças de estadiamento entre os métodos individualmente (T, N, M).
- c) Avaliar a sobrevivência tardia nos pacientes submetidos ao PET-CT.

3. Casuística e Métodos

3.1 Casuística

Pacientes com diagnóstico C-15 (CID-10), câncer do esôfago e da junção esofagogástrica (TEG) foram incluídos no estudo. Totalizando 331 pacientes, sendo 268 (81%) do sexo masculino e 63 (19%) do sexo feminino. Com idade variando de 38 a 92 anos e média de 62,9 (+/- 9,8) anos.

Segundo a avaliação histológica, 55 pacientes (16,6%) apresentavam adenocarcinoma e 276 pacientes (83,4%) carcinoma espinocelular. Todos os pacientes foram consecutivamente estadiados e divididos em dois períodos distintos:

- a) No primeiro período, de junho de 2006 a outubro de 2011, em colaboração com o Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Coração da FMUSP (InCor) avaliou-se o impacto do emprego do 18-FDG-PET no estadiamento inicial e na decisão terapêutica destes pacientes (Anexo2), sendo subprojeto do “Estudo de Custo/Efetividade para o Sistema Único de Saúde-SUS Sobre o Exame de Metabolismo de Glicose Marcada com Flúor- 18 pela Tomografia de Emissão de Pósitrons – PET” - SDC 2637/05/057 – CAPPesq 0460/05(Anexo 1).
- b) Com a implantação de nova tecnologia (PET-CT), ampliou-se este estudo no período de 2008-2014 para os pacientes com câncer do esôfago e da junção esofagogástrica (JEG) que foram submetidos ao estadiamento com PET-CT e tomografia computadorizada e incluídos no subprojeto inicial, e realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP-FMUSP, (669/14) (Anexo 3).

No total foram submetidos 140 pacientes (42,3%) ao exame com tomografia computadorizada e 18F-FDG-PET e 191 pacientes (57,7%) ao exame de tomografia computadorizada e PET-CT.

3.2 Critérios de inclusão

- Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular do esôfago, obtidos através de biópsia realizada por endoscopia digestiva alta.
- Realização de fluxograma composto por duas etapas cronológicas de estadiamento, definidas por etapa 1 e etapa 2 descritas a seguir. As etapas foram realizadas em um único momento, com a execução de exames seriados.

3.3 Critérios de Exclusão

- Pacientes com contraindicações ao tratamento cirúrgico.
- Pacientes que não realizaram todas as etapas contidas no fluxograma de estadiamento (etapas 1 e 2).
- Pacientes cujos exames apresentassem técnica que impossibilite a comparação, como exames incompletos ou realizados com qualidade técnica inferior.

- Pacientes cujos exames ocorreram em período superior a 90 dias.
- Pacientes submetidos a qualquer procedimento paliativo ou curativo entre qualquer um dos exames.

3.4 Fluxograma de estadiamento e reestadiamento

Foram estudados os pacientes em duas etapas seguidas, assim denominados etapa 1, finalizada com a decisão terapêutica inicial e etapa 2, finalizada com a decisão terapêutica final.

Figura 4- Fluxograma - Estadiamento e decisão terapêutica em pacientes com câncer do esôfago

3.4.1 Decisão Terapêutica Inicial (etapa 1)

Após a confirmação do tumor por biópsia, realizou-se a tomografia computadorizada de pescoço, tórax, abdome e pelve no aparelho Phillips Brilliance 16-channel CT Scanner. Os cortes tomográficos foram reconstruídos à espessura de 0,5 mm, sendo todos os pacientes submetidos no exame à infusão de contraste iodado intravenoso, seguido de laudo disciplinar por radiologista especialista.

Realizou-se a seguir a avaliação destes casos por especialistas do Serviço de cirurgia do esôfago do HC-FMUSP, tomando-se uma conduta terapêutica chamada decisão terapêutica inicial.

3.4.2 Decisão Terapêutica Final (etapa 2)

Após o estadiamento convencional realizado na etapa 1, o mesmo grupo de pacientes foi avaliado com a inclusão do exame 18-FDG-PET, previamente realizado no Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP), e com laudo por especialistas na área.

As imagens PET foram adquiridas em 2-D em equipamento PET GE *Advance* (GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin, USA) após administração endovenosa de 296-444 MBq de 18F-fluorodesoxiglicose, com correção de

atenuação utilizando fonte de GE³⁵ ou submetidos a realização de PET-CT no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP (ICESP-FMUSP).

Do mesmo modo, após o estadiamento convencional na etapa 1, o grupo de pacientes acompanhado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP- HCFMUSP) foi avaliado com a inclusão do exame de PET-CT. Cada paciente recebeu 0,12mC/Kg de 18F-fluorodesoxiglicose 60 minutos antes do exame. Que foi realizado em aparelho de PET-CT com 64 canais (Discovery PET-CT 690 – GE heathcare), com inclusão de imagens de todo corpo.

Ao final da etapa 2, foi realizada nova avaliação por especialistas do Serviço de Cirurgia do Esôfago do HCFMUSP, tomando-se uma conduta terapêutica chamada: decisão terapêutica final.

3.5 Comparação dos métodos: 18-FDG-PET e PET-CT com a tomografia computadorizada

Foram comparados os achados de estadiamento nas etapas 1 (Tomografia Computadorizada) e etapa 2 (PET-SCAN ou PET-CT) assim como a decisão terapêutica realizada, sendo avaliadas as seguintes variáveis:

- Nome, sexo e idade.
- Estadiamento de invasão local de órgãos adjacentes, comprometimento de linfonodos e metástases à distância (T, N, M) à tomografia computadorizada.

- Estadiamento com avaliação de linfonodos e metástases à distância (N, M) ao 18-FDG-PET.
- Estadiamento de invasão de órgãos adjacentes, comprometimento de linfonodos e metástase à distância (T, N, M) ao PET-CT.
- Indicação de conduta cirúrgica com intenção curativa.
- Indicação de conduta não curativa, através de métodos cirúrgicos paliativos ou radioterápicos e quimioterápicos, ou mesmo de cuidados paliativos.
- Variação de estadiamento TNM para os diferentes tipos histológicos (adenocarcinoma e carcinoma espinocelular).
- Mudança de conduta comparado aos diferentes tipos histológicos (adenocarcinoma e carcinoma espinocelular).
- Sobrevida geral e de acordo com histologia e mudança de conduta.

Foi utilizada a classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC) para o estadiamento pelo método tomográfico, (UICC 2002 e UICC2010^{26,42} e pelo 18-FDG-PET ou PET-CT, que respeitou o período de vigência em que foram coletados os dados e avaliados pelas equipes dos diversos Institutos envolvidos.

Definiu-se a presença de sobre estadiamento (*upstaging*) ou sub estadiamento (*downstaging*), sendo sobre estadiamento casos em estadiamento com 18F-FDG-PET ou PET-CT encontrou achados adicionais ao estadiamento com a tomografia, e subestadiamento, casos em que o 18F-FDG-PET ou PETCT foi menor que o observado inicialmente. Observa-se nas figuras 5 e 5.1, respectivamente o sobre estadiamento e o subestadiamento ao

18F-FDG-PET, e nas figuras 6 e 6.1 o sobre estadiamento e o subestadiamento ao PET-CT.

Figura 5- Sobre estadiamento ao 18F-FDG-PET: identificação de dois linfonodos que não foram observados à TC.

FONTE: ICESP, 2012

Figura 5.1- Subestadiamento ao 18F-FDG-PET: identificação de linfonodo positivo à tomografia, não identificado ao exame de 18F-FDG-PET.

FONTE: ICESP, 2012.

Figura 6- Sobre estadiamento ao PET-CT: identificação de linfonodo cervical não suspeito à TC.

FONTE: ICESP, 2012.

Figura 6.1- Subestadiamento ao PET-CT: linfonodo positivo à TC não identificado ao exame de PET-CT.

FONTE: ICESP, 2012.

Definiu-se como N+ a presença de linfonodos considerados positivos como exemplificados (Figuras 5 e 6), e N0 os negativos, exemplificados (Figuras 5.1 e 6.1), respectivamente.

Definiu-se como M0 a ausência de metástases em órgãos à distância, como exemplificado (Figura 5.1) e M1 para a presença de metástases.

3.6 Análise Estatística

3.6.1 Descritiva

A análise descritiva referente aos dados quantitativos, que apresentaram distribuição normal, foi realizada a partir de médias, acompanhadas de seus respectivos desvios padrão ($\pm DP$). Os dados quantitativos sem distribuição normal, foram expressos através das medianas e intervalo interquartil IQ (25 – 75%)⁹⁷.

Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados respectivamente, com o teste de *Shapiro-Wilk* e com o teste de *Levene*⁹⁷.

As variáveis qualitativas foram apresentadas através de suas frequências e porcentagens⁹⁷.

3.6.2 Inferencial

O teste *Mann Whitney* foi utilizado para comparar as medianas para amostras independentes e o teste de *Wilcoxon* para comparar as medianas de amostras dependentes

Para as variáveis qualitativas, recorreu-se ao teste *McNemar* para realização das comparações entre os exames cintilográfico e tomográfico que foram realizados nos mesmos pacientes e o teste qui-quadrado para os exames que foram realizados em pacientes diferentes.

A concordância entre os exames foi avaliada com a estatística *Kappa*, sendo o *Kappa* uma medida de concordância inter-observadores, que mede o grau de concordância, além do que seria esperado tão somente pelo acaso.

Esta medida de concordância tem como valor máximo o 1, onde este valor 1 representa total concordância, e os valores próximos e até abaixo de 0 que indicam nenhuma concordância ou a concordância foi exatamente a esperada pelo acaso. Um eventual valor de *Kappa* menor que zero, negativo, sugere que a concordância encontrada foi menor que aquela esperada por acaso^{98,99}. As diretrizes para a interpretação de *Kappa* foram:

< 0,40	Pequena concordância
0,41 - 0,60	Concordância regular
0,61 - 0,80	Boa concordância
0,8	Excelente concordância

A sobrevida dos pacientes foi avaliada com a curva de *Kaplan-Meier* e para a comparação das curvas foi utilizado o teste de *Log Rank*.

Foi considerada uma probabilidade de erro do tipo I (α) de 0,05 em todas as análises inferenciais⁹⁷. As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram executadas com o *software SPSS* versão 21 (*SPSS 21.0 for Windows*).

4. Resultados

4.1 Comparação entre a TC e os diferentes métodos diagnósticos - 18F-FDG-PET e o PET-CT

4.1.1 Linfonodos Positivos (N+)

A proporção de linfonodos positivos encontrada na TC (71%) foi a mesma encontrada no PET (18F-FDG-PET + PET-CT), (70,1%) porém, o teste *Kappa* evidenciou que os dois métodos, apresentaram concordância pequena (Gráfico 1).

Gráfico 1- Comparação da proporção de linfonodos acometidos (N+), entre a TC e o PET (18F-FDG-PET + PET-CT).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Tabela 1- Número de casos concordantes de linfonodos positivos entre os métodos (CT X PET).

		PET		TOTAL
		N+	N0	
CT	N+	188 (56,8%)	47 (14,2%)	235
	N0	44 (13,3%)	52 (15,7%)	96
Total		232	99	331

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Com relação aos linfonodos, observa-se 235 indivíduos N+ à TC, e 96 N0; pela avaliação ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT), têm-se 232 indivíduos N+ e 99 N0. Porém, dos 235 indivíduos avaliados pela TC; somente 188 deles coincidiram com o PET (18F-FDG-PET + PET-CT), representando 56% da amostra. Foram vistos 44 indivíduos N+ ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT) e N0 a TC, representando 13,3% dos casos totais.

4.1.2 Metástases (M1)

A proporção de metástases encontradas no método tomográfico (44,1% M1) foi a mesma encontrada no PET (18F-FDG-PET + PET-CT), (47,1%/M1) porém, o teste *Kappa* mostrou que os dois métodos, apresentam uma concordância regular (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Comparação da proporção de metástases entre a tomografia e o PET (18F-FDG-PET + PET-CT).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Tabela 2- Número de casos concordantes de metástases positivas entre os métodos (CT X PET).

		PET		TOTAL
		M1	M0	
CT	M1	106 (32,0%)	40 (12,1%)	146
	M0	50 (15,1%)	135 (40,8%)	185
Total		156	175	331

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Com relação as metástases, observa-se 146 indivíduos M1 à TC, e 156 ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT). Entretanto, somente 106 indivíduos mostraram M1 à CT e ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT), o que representou 32% do total de pacientes. Foram vistos 50 indivíduos M1 ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT) e M0 à TC, representando 15,1% dos casos totais.

4.1.3 Comparação da mudança de conduta

Dos 331 pacientes avaliados, 64 (19,3%) apresentaram sobre estadiamento, 57 (17,2%) apresentaram subestadiamento e 187 (56,5%) pacientes mantiveram o mesmo estadiamento, sendo que 23 pacientes (7%) foram excluídos, pois já apresentavam T4 à TC, portanto, com conduta já definida.

Quanto à mudança de conduta, dos 331 pacientes, 63 (19%) apresentaram mudança e 268 (81%) não.

Nos casos que apresentaram sobre estadiamento ou subestadiamento (121 pacientes), verificou-se que esta foi maior na situação de sobre estadiamento “*upstaging*”, (67,2%) quando comparada à situação de subestadiamento “*downstaging*” (35,1%), isto é, ($p < 0,001$) (Gráfico 3).

Gráfico 3- Comparação da proporção de mudança de conduta após o sobre estadiamento e o sub estadiamento pelo PET (18F-FDG-PET + PET-CT).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.1.4 Mudança de estadiamento segundo tipo histológico

Na comparação entre os diferentes tipos histológicos, verifica-se que os portadores de adenocarcinoma apresentaram um número maior de subestadiamento (32,7%), isto é, ($p = 0,01$) (Gráfico 4).

Gráfico 4- Comparação da proporção de estadiamento entre os diferentes tipos histológicos ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Avaliados 331 pacientes, 55 (16,6%) apresentavam adenocarcinoma e 276 (83,4%) CEC. Com relação à mudança de estadiamento segundo o tipo histológico, verifica-se que 14,5% dos pacientes com adenocarcinoma e 22,1% dos CECs apresentaram sobre estadiamento. Apresentaram subestadiamento 32,7% dos adenocarcinomas e 15,4% dos CECs. Mantendo-se no mesmo estadiamento 52,7% dos adenocarcinomas e 62,5% dos CECs.

4.1.5 Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT).

Dos 331 indivíduos submetidos ao estadiamento com PET (18F-FDG-PET + PET-CT), na comparação entre os diferentes tipos histológicos, o adenocarcinoma apresentou 27,3% de mudança de conduta, e o CEC 17,4%. Entretanto, não se observou diferença estatisticamente significativa (Gráfico 5).

Gráfico 5- Comparação da proporção de mudança de conduta entre diferentes tipos histológicos estadiados ao PET (18F-FDG-PET + PET-CT)

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.2 Comparação entre a tomografia e o 18F-FDG-PET

4.2.1 Linfonodos Positivos (N+) ao 18F-FDG-PET

A proporção de linfonodos positivos (N+) encontrada na TC (63,6%) foi maior que a encontrada no 18F-FDG-PET (52,9%) ($p=0,04$), porém, o teste *Kappa* mostrou que os dois métodos apresentaram uma pequena concordância (Gráfico 6).

Gráfico 6- Comparação da proporção de linfonodos entre a TC e 18F-FDG-PET (PET-SCAN).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Tabela 3- Número de casos concordantes de linfonodos positivos entre os métodos (CT X PET-SCAN).

		PET SCAN		TOTAL
		N+	N0	
CT	N+	55 (39,3%)	34 (24,3%)	89
	N0	19 (13,6%)	32 (22,9%)	51
Total		74	66	140

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Com relação aos linfonodos, observa-se 89 indivíduos N+ à TC, pela avaliação ao 18F-FDG-PET, têm-se 74 indivíduos N+. Porém, dos 89 indivíduos avaliados pela TC, somente 55 deles coincidiram com o 18F-FDG-PET, representando 39,3% da amostra.

Foram vistos 19 indivíduos N+ ao 18F-FDG-PET e N0 à TC, representando 13,6% dos casos totais.

4.2.2 Metástases (M1) ao 18F-FDG-PET

A proporção de metástases (M1) encontrada na TC (35%) foi semelhante a encontrada no 18F-FDG-PET (32,9%), isto é, ($p > 0,999$) porém, o teste *Kappa* mostrou que os dois métodos, apresentam uma pequena concordância (Gráfico 7).

Gráfico 7- Comparação da proporção de metástases entre a TC e o 18F-FDG-PET (PET-SCAN).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Tabela 4- Número de casos concordantes de metástases positivas entre os métodos (CT X PET-SCAN)

		PET SCAN		TOTAL
		M1	M0	
CT	M1	28 (20,0%)	21 (15,0%)	49
	M0	18 (12,9%)	73 (52,1%)	91
Total		46	73	140

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Com relação a metástases, observam-se 49 indivíduos M1 à TC e 46 ao 18F-FDG-PET. Entretanto, dos 49 indivíduos que se mostraram M1 à CT, apenas 28 (20,0% do total) foram concordantes ao 18F-FDG-PET.

4.2.3 Comparação da mudança de conduta ao 18F-FDG-PET

Dos 140 pacientes avaliados com o 18F-FDG-PET, 27 (19,3%) apresentaram sobre estadiamento e 29 (20,7%) apresentaram subestadiamento. Sendo que os 61 pacientes restantes (43,6%) mantiveram no mesmo estadiamento. Vinte e três pacientes (16,4%) foram excluídos, pois já apresentavam como sendo T4 à TC, portanto, com conduta definida.

Quanto à mudança de conduta, dos 140 pacientes, 33 (23,6%) apresentaram mudança e 107 (76,4%) não.

Na avaliação dos casos com sobre estadiamento e subestadiamento, (56 pacientes) em que ocorreu mudança de conduta, verificou-se que não houve um número maior desta mudança (66,7%) nos indivíduos com sobre estadiamento “*upstaging*”, quando comparado à situação de subestadiamento (Gráfico 8).

Gráfico 8- Comparação da proporção de mudança de conduta após o sobre estadiamento e o sub estadiamento pelo 18F-FDG-PET (PET-SCAN).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.2.4 Mudança de estadiamento ao 18F-FDG-PET (PET-SCAN) segundo tipo histológico

Na comparação entre os diferentes tipos histológicos, quanto ao sobre estadiamento e o subestadiamento (117 casos), verifica-se que os portadores de adenocarcinoma representavam 25 indivíduos (21,4%) e CEC 92 indivíduos (78,6%).

A presença de adenocarcinoma representou um número maior de subestadiamento (36%), isto é, ($p=0,089$). Entretanto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (Gráfico 9).

Gráfico 9- Comparação da proporção de estadiamento entre diferentes tipos histológico são 18F-FDG-PET (PET-SCAN).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.2.5 Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao 18F-FDG-PET (PET-SCAN)

Dos 140 indivíduos submetidos ao estadiamento com PET-CT, 25 (17,9%) apresentaram adenocarcinoma e 115 (82,1%) apresentaram CEC. Na comparação entre os diferentes tipos histológicos, o Adenocarcinoma apresentou 36% de mudança de conduta e o CEC 20,9%. Entretanto, não se identificou diferença estatisticamente significativa (Gráfico 10).

Gráfico 10- Comparação da proporção de mudança de conduta entre diferentes tipos histológicos estadiados ao 18F-FDG-PET (PET-SCAN).

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.3 Comparação entre a tomografia computadorizada e o PET-CT

4.3.1 Tumores T4 e T1-3 ao PET-CT

A proporção de tumores T4 encontrados à TC foi de 33% e no método PET-CT 27,2%. O teste *Kappa* mostrou que os dois métodos apresentam boa concordância (Gráfico 11).

Gráfico 11- Comparação da proporção de tumores T4 e T1-3 entre a TC e o PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Tabela 5- Número de casos concordantes de invasão tumoral (T4) entre os métodos (CT X PET-CT).

		PET-CT		TOTAL
		T4	T1-3	
CT	T4	42 (22,0%)	21 (11,0%)	63
	T1-3	10 (5,2%)	118 (61,8%)	128
Total		52	139	191

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Observando-se a invasão tumoral T4 à TC e ao PET-CT, observa-se que 63 pacientes à TC eram estágio T4 e 52 ao PET-CT. Destes 63 pacientes à TC, 42 foram concordantes ao PET-CT (22% do total de pacientes). Com relação aos pacientes T1-3, à TC foram identificados concordantes ao PET-CT 118 pacientes (61,8% do total).

4.3.2 Linfonodos Positivos (N+) ao PET-CT

A proporção de linfonodos positivos (N+) encontrada na tomografia foi de 76,4%, enquanto que no PET-CT (82,7%). O teste *Kappa* mostrou que os dois métodos apresentam pequena concordância (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Comparação da proporção de linfonodos positivos (N+) entre a TC e o PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Tabela 6- Comparação da proporção de linfonodos positivos (N+) entre a TC e o PET-CT.

		PET-CT		TOTAL
		N+	N0	
CT	N+	133 (69,6%)	13 (6,8%)	146
	N0	25 (13,1%)	20 (10,5%)	45
Total		158	33	191

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Observando-se a presença de indivíduos com linfonodos positivos à TC, tem-se 146 indivíduos com linfonodos positivos (N+), e ao PET-CT 158 indivíduos com linfonodos positivos (N+). Destes, 133 foram concordantes ao PET-CT, representando 69,6% do total dos indivíduos.

4.3.3 Metástases (M1) ao PET-CT

A proporção de metástases (M1) encontradas na TC foi de 50,8%, e ao PET-CT 57,6%. O teste *Kappa* mostrou que os dois métodos apresentam uma concordância regular (Gráfico 13).

Gráfico 13- Comparação da proporção de metástases (M1) entre a TC e o PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Tabela 7- Número de casos concordantes de metástases positivas entre os métodos (CT X PET-CT).

		PET-CT		TOTAL
		M1	M0	
CT	M1	78 (40,8%)	19 (9,9%)	97
	M0	32 (16,8%)	62 (32,5%)	94
Total		110	81	191

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Observando-se a presença de indivíduos com metástases positivas à TC, tem-se 97 indivíduos com metástases positivas (M1), e ao PET-CT 110 indivíduos com metástases positivas (M1). Destes, 78 foram concordantes ao PET-CT, representando 40,8% do total dos indivíduos.

4.3.4 Comparação da mudança de conduta ao PET-CT

Dos 191 pacientes avaliados, 37 (19,4%) apresentaram sobre estadiamento “*upstaging*”, 28 (14,7%) apresentaram subestadiamento “*downstaging*” e 126 (66,0%) pacientes mantiveram-se no mesmo estadiamento.

Quanto à mudança de conduta, destes 191 pacientes, 30 (15,7%) apresentaram mudança e 161 (84,3%) não.

Na avaliação dos casos com sobre estadiamento e subestadiamento (65 pacientes), verificou-se que houve um número maior da mudança de conduta (67,6%), nos casos de sobre estadiamento quando comparada aos casos de subestadiamento (17,9%), isto é, ($p < 0,001$) (Gráfico 14).

Gráfico 14- Comparação da proporção de mudança de conduta segundo o sobre estadiamento e o subestadiamento ao PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.3.5 Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao PET-CT

Na avaliação histológica, 30 pacientes (15,7%) apresentaram adenocarcinoma e 161(84,3%) apresentaram CEC.

Pacientes com adenocarcinoma apresentaram um número maior de subestadiamento (30%), comparado àqueles com CEC (11,8%), sendo estatisticamente significativa (Gráfico 15).

Gráfico 15- Comparação da proporção de estadiamento entre diferentes tipos histológicos ao PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.3.6 Mudança de conduta segundo tipo histológico após estadiamento ao PET-CT

Dos 191 indivíduos submetidos ao estadiamento com PET-CT, 30 (15,7%) apresentaram adenocarcinoma e 161 (84,3%) apresentaram CEC. Na comparação entre os diferentes tipos histológicos, o adenocarcinoma

apresentou 20% de mudança de conduta, e o CEC 14,9%. Entretanto, não se identificou diferença estatisticamente significativa (Gráfico 16).

Gráfico 16- Comparação da proporção de mudança de conduta entre diferentes tipos histológicos ao PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.3.7 Sobrevida global ao PET-CT

A curva de sobrevida global dos pacientes submetidos ao estadiamento com PET-CT foi realizada através do método de *Kaplan- Meier* (Gráfico 17).

Gráfico 17- Curva de sobrevida global ao estadiamento com PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

4.3.8 Sobrevida comparada à mudança de conduta

Gráfico 18- Curvas de sobrevida comparadas à mudança de conduta após estadiamento com PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Na comparação entre as curvas de sobrevida, quanto aos indivíduos em que ocorreu mudança de conduta e entre aqueles em que não ocorreu mudança de conduta, verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa (Gráfico 19).

Gráfico 19- Curvas de sobrevida comparadas ao sobre estadiamento e ao subestadiamento com PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Não se identifica resultado estatisticamente significativo na sobrevida e nos indivíduos em que ocorreu o sobre estadiamento e o subestadiamento à CT, isto é, ($p=0,145$) (Gráfico 20).

Gráfico 20- Curvas de sobrevida comparadas ao sobre estadiamento e ao subestadiamento e indivíduos com mesmo estadiamento ao PET-CT.

FONTE: Elaborado pelo autor, 2017.

Não se identifica resultado estatisticamente significativo na sobrevida e nos indivíduos em que ocorreu o sobre estadiamento e o subestadiamento, e aos que se mantiveram no mesmo estadiamento (não) ao PET-CT ($p=0,187$) (Gráfico 20).

5. Discussão

As neoplasias do esôfago estão hoje entre as mais letais existentes. A sobrevida em cinco anos permanece em torno de 16%¹⁰⁰, sendo a média de sobrevida entre 13 e 24 meses^{101,102}. O principal fator associado à sobrevida destes pacientes é o grau de disseminação tumoral, quer seja pela invasão local na parede esofágica (T), pela disseminação linfonodal (N) e pelas metástases do tumor (M), ou seja, quanto mais precoce o diagnóstico, melhor o prognóstico¹⁰³. Pacientes sem linfonodos comprometidos apresentam sobrevida que pode chegar a 90% em cinco anos, quando tratados adequadamente, enquanto aqueles com envolvimento linfonodal apresentam sobrevida variando entre 18% e 47% em cinco anos³⁰.

O estadiamento dos pacientes, portanto, é fator determinante para a sobrevida, pois este definirá a melhor conduta a ser tomada. Estudos mostram que devido à complexidade desta decisão, ela deve ser realizada por equipes multidisciplinares contendo cirurgiões, radiologistas, clínicos e patologistas e enfermeiros, entre outros¹⁰⁴. Padrão este, seguido tanto no HC-FMUSP, como no ICESP.

Dentre os pacientes avaliados com diagnóstico de neoplasia do esôfago quando inicialmente submetidos pela TC, vê-se que 71% destes indivíduos apresentam linfonodos positivos (N+) e 44,1% com metástases (M1). Corroborando com dados da literatura, que mostram que os pacientes apresentam doença avançada no momento da avaliação inicial¹⁰⁵.

Quando confrontamos TC para o estadiamento com o uso de tecnologias que avaliam o metabolismo glicolítico como o 18F-FDG-PET e o PET-CT, atualmente, ambos incorporados ao estadiamento das neoplasias do

esôfago^{26,41} percebemos que, embora nesta avaliação os números encontrados no 18F-FDG- PET e no PET-CT sejam estatisticamente semelhantes aos encontrados na estadiamento tomográfico, os linfonodos acometidos diferem em cada um destes métodos. Isto pode ser atribuído às limitações individuais de cada método^{57,83,84,85,106}. O que reforça a necessidade de seguimento por equipe multidisciplinar, para definir a conduta para cada indivíduo^{104,105}.

Avaliando individualmente o 18F-FDG-PET, há controvérsia com relação à sensibilidade do método quando comparado à TC. Alguns estudos, identificam como método mais sensível que o 18F-FDG-PET^{107 108}, outros, identificaram o 18F-FDG-PET como método mais sensível¹⁰⁹. Já Lowe et al. evidenciam que os dois métodos diagnósticos apresentavam sensibilidade semelhante¹¹⁰. Em nosso estudo, apesar de não avaliarmos a sensibilidade dos métodos, após a avaliação por equipe multidisciplinar, identificamos semelhante número de linfonodos positivos (N+) tanto na TC como no 18F-FDG-PET.

Quando analisamos apenas a presença de metástases, embora estudos relatem a presença de metástases tumorais não identificadas por outros métodos diagnósticos, variando de 0%-20%, outros estudos, porém, identificaram número semelhante de metástases³⁴. Observamos que o número de prováveis metástases encontradas foi alto, sendo consideradas positivas em até 50% dos casos e o 18F-FDG-PET e a TC apresentaram uma concordância maior que a realizada para a avaliação de linfonodos.

O exame considerado “*Gold Standard*” para avaliar a infiltração tumoral na parede esofágica é a Ultrassonografia endoscópica (USG-EDA), com sensibilidade para tumores T4 em até 92,4%^{111,112,49}.

A TC não consegue diferenciar as diversas camadas do esôfago e, portanto, os estágios T1, T2 e T3 ficam comprometidos. Tumores T4 são identificados através de métodos indiretos como contato extenso com órgãos adjacentes e solução de continuidade com a parede do órgão em anexo¹¹³. O PET-CT, também apresenta limitações, quer seja pela não captação em tumores pequenos (T1), em até 43% dos casos, quer seja pela dificuldade em diferenciar tumores T2 e T3 daqueles T4, quer seja pelo valor do índice de captação tumoral (SUV), que não apresenta relação com a profundidade da invasão e principalmente, pelo fato de não se utilizar contraste na fase tomográfica do exame¹¹⁴.

O presente estudo avaliou os tumores T4 e, mesmo diante de limitações referentes aos métodos diagnósticos (CT e PET-CT), foram diagnosticados 33% de tumores T4 à TC e 27,2% ao PET-CT. Embora, semelhantes na quantidade, esses achados não são totalmente coincidentes nos exames, apresentando pequena concordância.

A presença de invasão T4, tanto na TC como no PET-CT determinou o encaminhamento do paciente para o tratamento paliativo, ou neoadjuvância, corroborando com dados da literatura^{115,75}.

Avaliando-se a disseminação linfonodal, têm-se com o uso do PET-CT que 76,4% destes indivíduos apresentam linfonodos positivos (N+) e 50,8%

apresentam metástases, demonstrando que, assim como em outros estudos, os pacientes quando inicialmente avaliados, apresentam doença avançada¹⁰⁵.

Na literatura observamos que a TC apresenta sensibilidade variável (30%-60%) para a suspeição de linfonodos acometidos, pois depende fundamentalmente do tamanho dos linfonodos¹¹³, no entanto, linfonodos aumentados podem não ser focos de metástases. Porém, com relação ao PET-CT esta sensibilidade aumenta, podendo chegar até 93%⁴⁹.

Neste estudo, quando confrontamos a TC com o PET-CT, percebemos que, embora nessa avaliação os números de linfonodos encontrados sejam estatisticamente semelhantes, os linfonodos acometidos individualmente se diferem, ou seja, apresentam concordância pequena e isto decorre das diferenças de interpretação e limitações de cada método^{57,83,84,106}, reforçando a necessidade da equipe multidisciplinar para determinar o melhor tratamento para cada indivíduo¹⁰⁷.

Em estudos realizados por Van Westreenen et al.¹¹⁶, foi identificado alteração de estadiamento em apenas 4% dos pacientes. Já estudos realizados por Gillies et al.¹¹⁷, identificaram com o PET-CT cerca de 18,5% de informações adicionais. Embora em nosso estudo tenha sido encontrado maior número de metástases ao PET-CT, quando comparado à TC, as metástases avaliadas não coincidiam frequentemente, isto é, havia concordância regular.

Quando realizamos o estadiamento com PET-CT, ele difere da CT em 34% dos casos. Em nosso estudo com PET-CT, a mudança de conduta global ocorreu em 15,7% dos pacientes, devido a avaliação multiprofissional. Casos em que se identifica captação tendem a mudar o tratamento, este dado é

semelhante à literatura. A mudança de conduta com a utilização do PET-CT, visto na literatura ocorre em cerca de 17% dos casos¹¹⁷.

Estudos com 18F-FDG-PET sugerem que pelo fato deste exame detectar lesões em todo corpo, incluindo parte óssea e membros, ele é mais efetivo para mudança de conduta que pode ser em até 40% dos casos, evitando cirurgias em pacientes com doenças avançadas⁶⁸. Em nosso estudo isto ocorreu em 23,6% dos casos.

Quando utilizamos tanto o 18F-FDG-PET como o PET-CT a mudança de conduta ocorreu em 19% dos casos, sendo que na literatura as variações dos métodos metabólicos são vistas isoladamente, tendo o 18F-FDG-PET com grande importância para metástases à distância e o PET-CT para avaliar resposta terapêutica e captação loco-regional¹¹⁸.

Este estudo demonstrou, também, que embora o adenocarcinoma apresente número maior de subestadiamento ($p < 0,005$), esta mudança de estadiamento, não se reflete na mudança de conduta quando comparado ao CEC, o que indicou que a decisão terapêutica nestes casos, apresentou tendência em acompanhar o diagnóstico tomográfico.

O estadiamento para os diferentes tipos histológicos apresenta variações, entretanto, tanto o 18F-FDG-PET como o PET-CT se mostraram importantes para identificar lesões tumorais nos diferentes tipos histológicos³²

Este estudo demonstrou que quando avaliado pelo PET-CT o adenocarcinoma apresenta número maior de subestadiamento ($p < 0,005$), esta mudança de estadiamento não se reflete na mudança de conduta quando

comparado ao CEC, o que indicou que a decisão terapêutica nestes casos apresentou tendência em acompanhar o diagnóstico tomográfico.

Embora histologicamente diferentes, o adenocarcinoma e o CEC apresentam semelhante sobrevida em nosso meio¹⁰². De maneira geral, estágios avançados apontam para a sobrevida menor que 5% em cinco anos. Estágios precoces apresentam sobrevida de até 60%^{102,120} quando submetidos ao tratamento cirúrgico.

Portanto, permanece como um desafio o diagnóstico preciso e a decisão terapêutica nas neoplasias do esôfago. Estudos atuais sugerem que o melhor estadiamento loco-regional é dado pela combinação entre o US endoscópico e a CT, enquanto que a detecção de metástases à distância é melhor vista pelos métodos metabólicos (18F-FDG-PET e PET-CT). A utilização de ressonância magnética necessita de novos estudos para avaliar seu papel no estadiamento⁴¹.

Em nosso meio, com a utilização da TC, do 18F-FDG-PET e do PET-CT, observamos que os métodos metabólicos (18F-FDG-PET) se apresentam com diagnósticos tumorais estatisticamente semelhantes aos da TC, mas quando avaliados por equipe multidisciplinar a mudança de conduta contempla principalmente os achados em que há identificação de lesões adicionais feitas pelos métodos metabólicos (18F-FDG-PET e PET-CT). Embora este seja um estudo comparativo entre a CT e os métodos metabólicos, não foi avaliado a sensibilidade de cada método, mas, indiretamente, podemos afirmar que o incremento desses métodos no estadiamento acarreta mudança na decisão terapêutica final, em nosso meio.

E além disso, quando avaliamos individualmente esse impacto na sobrevida dos pacientes submetidos ao estadiamento com PET-CT, observamos que a curva de sobrevida dos pacientes que sofreram mudança de conduta pelo incremento dessa nova tecnologia diagnóstica é igual àquela em que os pacientes sofreram mudança de conduta, o que leva a crer que utilizando estes métodos e avaliando criticamente cada paciente, conseguimos um tratamento que proporciona uma resposta idêntica ao realizado quando temos certeza do estadiamento. Também não foi identificado variação da curva de sobrevida para os pacientes com sobre estadiamento ou subestadiamento.

Por fim, mesmo estudos atuais sinalizam a necessidade do uso destes métodos em conjunto⁴¹, respeitando a superioridade de cada um em cada aspecto do estadiamento. Ainda deve persistir a necessidade de melhora nos métodos metabólicos.

Em nosso meio vemos a necessidade de um maior número de estudos nesta área, visto a gravidade com que se apresentam as neoplasias do esôfago na população brasileira. Surge a necessidade de estudos prospectivos, controlados, que claramente identifiquem para nossa população a sensibilidade destes métodos, bem como, estudos nacionais para avaliar o uso do 18F-FDG-PET e do PET-CT na resposta terapêutica para as neoplasias do esôfago, uma vez que estes métodos sejam utilizados rotineiramente no reestadiamento⁷⁴.

6. Conclusões

1. O estadiamento com avaliação do metabolismo tumoral como o 18F-FDG-PET e o PET-CT identificam linfonodos e metástases à distância em proporções semelhantes ao estadiamento convencional com a tomografia computadorizada, entretanto, com concordância baixa, sugerindo complementação entre os métodos.
2. A mudança de conduta clínico/cirúrgica ocorre em aproximadamente um quinto dos pacientes, sendo o sobre estadiamento responsável pela maior parte destas mudanças.
3. O tipo histológico das neoplasias do esôfago não influenciou na mudança de conduta.
4. A sobrevivência dos pacientes com e sem mudança de conduta foi semelhante, quando estadiados com PET-CT.
5. A presença do sobre estadiamento ou subestadiamento não apresentou diferença na sobrevida, comparado aos pacientes que permaneceram no mesmo estadiamento após uso do PET-CT.

7. Anexos

Anexo 1 - Aprovação Comitê de Ética

HC
Ref.: Memo. CC. 1009 datado de 05.07.09

À
Comissão Científica do InCor

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 15.06.09, tomou conhecimento das alterações abaixo referentes ao Protocolo de Pesquisa nº **0460/05**, intitulado: **"Estudo de custo/efetividade para o Sistema único de Saúde-SUS sobre o exame de metabolismo de glicose marcada com flúor-18 pela tomografia de emissão de pósitrons-PET"**.

- Alteração do Pesquisador Responsável para Prof. Dr. José Cláudio Meneghetti.
- Alteração do Pesquisador Executante para Dr. José Soares Júnior
- Inclusão do aluno Juliano Julio Cercil como pesquisador executante
- Solicitação de prorrogação para término do estudo para 2010

CAPPesq, 15 de junho de 2009.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO
17/06/09
Rubricado

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430-010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 - fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappel@etnet.usp.br / secretariacappel@etnet.usp.br
matc

Anexo 2 - Aprovação Comitê de Ética

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0460/05

Título: "Estudo de custo/efetividade para o Sistema Único de Saúde - SUS sobre o exame de metabolismo de glicose marcada com flúor-18 realizado pela tomografia de emissão de pósitrons - PET"

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. José Claudio Meneghetti

Pesquisador Executante: Dr. José Soares Junior e Juliano Julio C.

Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA ad-referendum** em 26/06/2013, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 18/04/13 - Subprojeto do aluno Allan Garms Marson intitulado: Avaliação da Tomografia por emissão de Pósitrons (18F-FDG) no Estadiamento Inicial e na Decisão Terapêutica em Pacientes com Diagnóstico de Neoplasia de Esôfago, tendo como orientador o Dr. Rubens Antonio Aissar Sallum, e co-orientador o Prof. Dr. José Claudio Meneghetti; Prorrogação do prazo para dezembro de 2014

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 26 de Junho de 2013

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

27/06/13

Anexo 3 - Avaliação e liberação pelo Comitê de Ética – ICESP-FMUSP

São Paulo, 29 de julho de 2014

Registro: NP 669/14

Ref. Solicitação de execução de estudo: Avaliação da Tomografia por Emissão de Pósitrons (18-FDG) no estadiamento inicial e na decisão terapêutica em pacientes com diagnóstico de neoplasia do esôfago.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Junior / Dr. Allan Garms Marson

CONSIDERAÇÕES

Trata-se de Sub-Projeto retrospectivo de série de casos sequenciais, realizados entre junho de 2006 e outubro de 2011, referentes ao projeto inicial "Estudo de Custo/Efetividade para o Sistema Único de Saúde - SUS Sobre o Exame de Metabolismo de Glicose Marcada com Flúor- 18 pela Tomografia de Emissão de Pósitrons – PET", com a finalidade de obtenção de título acadêmico.

O objetivo do estudo é avaliar o impacto da associação da PET-FDG e do PET-CT na decisão terapêutica das neoplasias do esôfago quando utilizado em prática clínica, comparando-os ao estadiamento convencional realizado pela tomografia computadorizada e o impacto destas tecnologias na decisão terapêutica.

Serão selecionados aqueles pacientes provenientes do ambulatório do Serviço de Cirurgia do Esôfago da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) que participaram do Estudo inicial relatado. Contempla também a inclusão de pacientes com diagnóstico de neoplasia de esôfago, provenientes do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP-FMUSP, submetidos ao estadiamento com PET-CT e tomografia computadorizada entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013.

OBRIGAÇÕES DO PESQUISADOR

Antes do início dos procedimentos relacionados ao estudo:

- Iniciar as atividades do estudo somente após ciência do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP para execução no ICESP segundo a Res. 466/12;
- Fornecer cópia da Carta de Ciência e Relatório Anual com ciência do CEP ao NP- ICESP;
- Enviar Publicação dos resultados do estudo;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff
Diretor Geral

Prof. Dr. Paulo M. Hoff
Diretor Geral
ICESP

8. Referências Bibliográficas

1. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni Júnior JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049-53.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Park in DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *ABC do câncer: abordagem básica para o controle do câncer*. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
4. Dubecz A, Solymosi N, Stadlhuber RJ, Schweigert M, Stein HJ, Peters JH. Does the incidence of the esophagus and gastric cardia continue to rise in the twenty-first century? – a SEER database analysis. *J Gastrointest Surg*. 2013;18:124-9.
5. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 1998;381:400-12.
6. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2461-6.
7. Lightdale CJ. Esophageal cancer. American College of Gastroenterology. [on-line]. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:20-9.
8. Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, Ono Y. Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus: analysis of lymph node involvement. *Ann Surg*. 1981;194:438-46.
9. Skinner DB. Surgical treatment for esophageal carcinoma. *Semin Oncol*. 1984;11:136-43.
10. Turek F. The first successful case of resection of the thoracic portion of the oesophagus for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1913;16:614-7.

11. Denk W. Zur radiokaloperation des oesophaguskarzinoms. Zentralbl Chir. 1913;40:1065.
12. Ohsawa T. The surgery of the oesophagus. Arch JPN Chir. 1933;10: 604-95.
13. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third. Br J Surg. 1946;34:18-31.
14. Correa Neto A, Zerbini EJ. Tratamento do carcinoma do esôfago pela esofagectomia parcial e esofagogastrostomia intratorácica. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 1948; 2:111-34.
15. Pinotti HW. Acesso extrapleural ao esôfago por frenolaparotomia. Rev Assoc Med Bras. 1976; 22:57-60
16. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. J R Coll Surg Edinb. 1992; 37:7-11.
17. Sadanaga N, Kuwano H, Watanabe M, Ikebe M, Mori M, Maekawa S, Hashizume M, Kitano S, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted surgery: a new technique for transhiatal esophageal dissection. Am J Surg. 1994;168:355-7.
18. Sallum RAA. *Resultados da esofagectomia por videotoracosopia em pacientes com câncer do esôfago* [tese livre-docência]. São Paulo: Departamento de Gastroenterologia, Disciplina Cirurgia do Aparelho Digestivo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2015.
19. Nagpal K, Ahmed K, Vats A, Yakoub D, James D, Ashrafich H, Darzi A, Moorthy K, Athanasiou T. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. Surg Endosc. 2010; 24:1621-9.
20. Daly JM, Karnell LH, Menck HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. [on-line]. Cancer. 1996;78:1820-8.

21. van Westreenen HL, Westterterp M, Jager PL, van Dullemen HM, Sloof GW, Comans EFI, et al. Synchronous Primary Neoplasms Detected on 18f-Fdg PET in Staging of Patients with Esophageal Cancer. *J Nucl Med*. 2005;46(8):1321-1325.
22. Van Westreenen HL, Heeren PAM, Jager PL, Van Dullemen HM, Groen H, Plukker JTM. Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. [on-line]. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1100-5.
23. Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, Vaalburg W. Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. [on-line]. *Br J Cancer*. 1998;78:521-7.
24. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, tenth edition: part I. Esophagus. 2009;6:1-25.
25. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998; 85:1457-9.
26. Sobin L, Gospodarowicz M WC. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition [Internet]. Wiley. 2009. p. 243–6.
27. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, Battaglia G, Ruol A, Castoro C, Portale G, Cavallin F, Rugge M. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):3278-88.
28. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, Klipfel N, Ayazi S, Abate E, et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg*. 2011;253(2):271-8.
29. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, Ferson PF, Gooding WE, Gibson MK, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87(4):1048-54.

30. Lerut TE, de Leyn P, Coosemans W, et al. Advanced esophageal carcinoma. *World J Surg.* 1994;18:379-87.
31. Siewert JR, Bartels H, Bollschweiler E, Dittler HJ, Fink U, Hölscher AH, Roder JD. [Squamous cell cancer of the esophagus. Treatment concept at the surgical clinic of the Munich Technical University]. *Chirurg.* 1992; 63:693-700.
32. Li Z, Rice TW. Diagnosis and staging of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Surg Clin North Am.* 2012; 92(5):1105-26.
33. Rice TW. Staging of esophageal cancer: TNM and beyond. *Esophagus.* 2010; 7:189-95.
34. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008; 98(3):547-57.
35. Quint LE, Bogot NR. Staging esophageal cancer. *Cancer Imaging.* 2008; 8(Spec Iss A):S33-S42.
36. Jamil LH, Gill KRS, Wallace MB. Staging and restaging of advanced esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol [Internet].* 2008;24(4):530–4.
37. Low DE. Update on staging and surgical treatment options for esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(5):719-29.
38. Kayani B, Zacharakis E, Ahmed K, Hanna GB. Lymph node metastases and prognosis in oesophageal carcinoma-a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(9):747-53.
39. Li Z, Rice TW. Diagnosis and staging of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Surg Clin North Am.* 2012; 92(5):1105-26.
40. Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment. *J Thorac Dis.* 2014; 6 Suppl 3:S289-97.

41. Luo LN, He LJ, Gao XY, Huang XX, Shan HB, Luo GY, et al. Evaluation of preoperative staging for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(29):6683-9.
42. Esophagus. In: American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer staging manual, 6th ed. New York: Springer. 2002; p.91-8.
43. Korst RJ, Rusch VW, Venkatraman E, Bains MS, Burt ME, Downey RJ, Ginsberg RJ. Proposed revision of the staging classification for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 115(3):660-69.
44. Maerz LL, Deveney CW, Lopez RR, McConnell DB. Role of computed tomographic scans in the staging of esophageal and proximal gastric malignancies. [on-line]. *Am J Surg*. 1993; 165:558-60.
45. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, Reed CE. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. [on-line]. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74:1026-32.
46. Tio TL, Cohen P, Coene PP, Udding J, Den Hartog Jager FC, Tytgat GN. Endosonography and computed tomography of esophageal carcinoma. Preoperative classification compared to the new (1987) TNM system. [on-line]. *Gastroenterology*. 1989; 96:1478-86.
47. Consigliere D, Chua DL, Hui F, Yu CS, Low CH. Computed tomography for oesophageal carcinoma: it's value to the surgeon. *J R Coll Surg Edinb*. 1992; 37:113-7.
48. Van Overhagen H, Laméris JS, Berger MY, Klooswijk AI, Tilanus HW, Van Pel R, Schütte HE. CT assessment of resectability prior to transhiatal esophagectomy for esophageal/gastroesophageal junction carcinoma. [on-line]. *J Comput Assis Tomogr*. 1993; 17:367-73.

49. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:1479-90.
50. Halvorsen RA Jr, Thompson WM. Computed tomographic staging of gastrointestinal tract malignancies. Part I. Esophagus and stomach. *Invest Radiol*. 1987; 22(1):2-16.
51. Moss AA, Schnyder P, Thoeni RF, Margulis AR. Esophageal carcinoma: pretherapy staging by computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1981; 136(6):1051-6.
52. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, Roper CL, Owen JW. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology*. 1983; 146:433.
53. Van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008; 98:547-57.
54. Kumbasar B. Carcinoma of esophagus: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol*. 2002; 42(3):170-80.
55. Sgourakis G, Gockel I, Lyros O, Hansen T, Mildemberger P, Lang H. Detection of lymph node metastases in esophageal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011; 11(4):601-12.
56. Quint LE, Bogot NR. Staging esophageal cancer. *Cancer Imaging*. 2008; 8(Spec Iss A):S33-S42.
57. van Overhagen H, Becher CD. Diagnosis and staging of carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction, and detection of postoperative recurrence by computed tomography. In: Meyer M, editor. *Neoplasm of the digestive tract. Imaging, staging and management*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.31-48.

-
58. Lang TF, Hasegawa BH, Liew SC, Brown JK, Blankespoor SC, Reilly SM, Gingold EL, Cann CE. Description of a prototype emission-transmission computed tomography imaging system. *J Nucl Med*. 1992; 33(10):1881-7.
 59. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Cooper JD. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. [on-line]. *Ann Thorac Surg*. 1997; 643(3):770-7.
 60. Stahl A, Stollfuss J, Ott K, Wieder H, Fink U, Schwaiger M, Weber WA. FDG PET and CT in locally advanced adenocarcinomas of the distal oesophagus. Clinical relevance of a discordant PET finding. [on-line]. *Nuklearmedizin*. 2005; 44(6):249-55.quiz N55-6.
 61. Liberale G, Van Laethem JL, Gay F, Goldman S, Nagy N, Coppens E, Gelin M, El Nakagi I. The role of PET scan in the preoperative management of oesophageal cancer. [on-line]. *Eur J Surg Oncol*: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2004; 30(9):942-7.
 62. Little SG, Rice TW, Bybel B, Mason DP, Murthy SC, Falk GW, et al. Is FDG-PET indicated for superficial esophageal cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31(5):791-6.
 63. Barber TW, Duong CP, Leong T, Bressel M, Drummond EG, Hicks RJ. h18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. [on-line]. *J Nuc Med*. 2012; 536(6):864-71.
 64. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, Cambier JP, Maes A, De Wever W, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2000;120(6):1085-92.

65. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Sundaresan SR, Patterson GA, Cooper JD. Staging of esophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168(2):417-24.
66. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic Validation of Lymph Node Staging With FDG-PET Scan in Cancer of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: A Prospective Study Based on Primary Surgery with Extensive Lymphadenectomy. *Ann Surg.* 2000; 232(6):743-752.
67. Cerci JJ. *A tomografia por emissão de pósitron com 18F-fluoro-desoxiglicose (PET-FDG) na avaliação de resposta precoce à quimioterapia em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.
68. Duong CP, Demitriou H, Weih L, Thompson A, Williams D, Thomas RJ, et al. Significant clinical impact and prognostic stratification provided by FDG-PET in the staging of oesophageal cancer. 2006; 33(7):759-69.
69. Yeung HWD, Macapinlac HA, Mazumdar M, Bains M, Finn RD, Larson SM. FDG-PET in Esophageal cancer. Incremental value over computed tomography. [on-line]. *Clin Positron Imaging.* 1999; 2(5):255-60.
70. Gananadha S, Hazebroek EJ, Leibman S, Berry H, Osgood L, Shon IH, Pavlakis N, Marx G, Smith GS. The utility of FDG-PET in the preoperative staging of esophageal cancer. [on-line]. *Dis Esophagus.* 2008; 21(5):389-94.
71. Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, Lenzo N, Patrikeos A, Kelley B, Wong D, Ramshaw JE, Scott AM. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. [on-line]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36(3):354-61.

-
72. Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, Deniaud-Alexandre E, Grahek D, Foulquier JN, Petegnief Y, Grès B, El Balaa H, Kerrou K, Montravers F, Keraudy K, Tiret E, Gendre JP, Grange JD, Houry S, Talbot JN. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. [on-line]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(2):340-5.
 73. Williams RN, Ubhi SS, Sutton CD, Thomas AL, Entwisle JJ, Bowrey DJ. The early use of PET-CT alters the management of patients with esophageal cancer. [on-line]. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(5):868-73.
 74. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8(9):797-805.
 75. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, Meijer GJ, van Vulpen M, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2015; 56(7):995-1002.
 76. Zheng Y, Li Y, Liu X, Sun H, Wang Z, Zhang R. Reevaluation of Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Over the Past 20 Years. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(27):e1102.
 77. Soares Junior J, Fonseca RP, Cerci JJ, Buchpiguel CA, Cunha ML, Mamed M, Almeida SA. Lista de recomendações do Exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia: consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. *Radiol Bras [online]*. 2010; 43(4):255-259.

78. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. 2003; 44(8):1200-9.
79. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer*. 2005; 103(1):148–56.
80. Coupe NA, Karikios D, Chong S, Yap J, Ng W, Merrett N, Lin M. Metabolic information on staging FDG-PET–CT as a prognostic tool in the evaluation of 97 patients with gastric cancer. *Ann Nucl Med*. 2014; 28(2):128-35.
81. Hocasade C, Ozdemir N, Yazici O, Bozkaya Y, Yazılıtas D, Toptas S, Zengin N, Deren T. Concordance of positron emission tomography and computed tomography in patients with locally advanced gastric and esophageal cancer. *Ann Nucl Med*. 2015; 297(7):621-6.
82. Blencowe NS, Whistance RN, Strong S, Hotton EJ, Ganesh S, Roach H, Callaway M, Blazeby JM. Evaluating the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in multi-disciplinary team recommendations for oesophago-gastric cancer. *Br J Cancer*. 2013;1096:1445-50.
83. Bural GG, Kumar R, Mavi A, Alavi A. Reflux esophagitis secondary to chemotherapy detected by serial FDG-PET. *Clin Nucl Med*. 2005; 30(3):182-3.
84. Bhargava P, Reich P, Alavi A, Zhuang H. Radiation-induced esophagitis on FDG PET imaging. *Clin Nucl Med*. 2003; 28(10):849-50.

-
85. Shrikanthan S, Aydin A, Dhurairaj T, Alavi A, Zhuang H. Intense esophageal FDG activity caused by Candida infection obscured the concurrent primary esophageal cancer on PET imaging. *Clin Nucl Med*. 2005; 30(10):695-7.
 86. Bakheet SM, Amin T, Alia AG, Kuzo R, Powe J.F-18 FDG uptake in benign esophageal disease. *Clin Nucl Med*. 1999 ;24(12):995-7.
 87. Munden RF, Macapinlac HA, Erasmus JJ. Esophageal cancer: the role of integrated CT-PET in initial staging and response assessment after preoperative therapy. *Imaging*. 2006; 21(2):137-45.
 88. Rice TW, Mason DP, Murthy SC, Zuccaro G Jr, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. T2N0M0 esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133(2):317-24.
 89. Schröder W, Baldus SE, Mönig SP, Beckurts TK, Dienes HP, Hölscher AH. Lymph node staging of esophageal squamous cell carcinoma in patients with and without neoadjuvant radiochemotherapy: histomorphologic analysis. *World J Surg*. 2002; 26(5):584-7.
 90. Smith BR, Chang KJ, Lee JG, Nguyen NT. Staging accuracy of endoscopic ultrasound based on pathologic analysis after minimally invasive esophagectomy. *Am Surg*. 2010; 76(11):1228-31.
 91. Rösch T, Lorenz R, Zenker K, von Hyperlink, Dancygier H, Höfler H, et al. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1992; 38(4):460-7.
 92. Allum WH, Blazeby JM ,Griffin SM, Cunn, Jankowski JA, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011; 60(11):1449-72.

93. van Rossum PS, van Lier AL, Lips IM, Meijer GJ, Reerink O, van Vulpen M, et al. Imaging of oesophageal cancer with FDG-PET/CT and MRI. *Clin Radiol*. 2015 ;70(1):81-95.
94. Sakurada A, Takahara T, Kwee TC, Yamashita T, Nasu S, Horie T, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging nesophagealcancer. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1461-9.
95. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi CCG, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of Hodgkin lymphoma: A single center experience in Brazil. *Clinics*. 2009; 64(6):491-8.
96. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CCG, Soares Junior J, Delbeke D, Topfer LA, Buccheri B, Meneghetti JC. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission of partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28(8):1415-21.
97. Motta VT, Oliveira Filho PF. *SPSS - Análise de dados biomédicos*. Rio de Janeiro: Medbook; 2009.
98. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. New York: John Wiley; 1981. p 212-36.
99. Siegel S, Castellan N. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. 2n ed. New York: McGraw-Hill; 1988. p 284-5.
100. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute (SEER) (United States) (www.seer.cancer.gov) SEER* Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data +Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2013 Sub (2000-2011) Katrina/Rita Population Adjustment - Linked to county attributes - Total U.S., 1969-2012 Counties.: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program. Cancer Statistics Branch. Released April 2014 (updated 05/7/2014), based on the November 2013 submission.

101. Coral RV, Bigolin AV, Coral RP, Hartmann A, Dranka C, Roehe AV. Metastatic lymph node ratio, 6th or 7th AJCC edition: which is the best lymph node classification for esophageal cancer? Prognosis factor analysis in 487 patients. *Arq Bras Cir Dig.* 2015; 28(2):94-7.
102. Tustumi F, Takeda FR, Kimura CM, Sallum RA, Ribeiro U Junior, Cecconello I. Esophageal carcinoma: is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary highvolume hospital in Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2016; 53(1):44-8.
103. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349(23):2241-52.
104. Pennathur A, Luketich JD. Resection for esophageal cancer: strategies for optimal management. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85(2):S751-6.
105. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58(2):71-96.
106. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, Vassallo P, Kivelitz D, Wiesmann W, et al. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157(4):731-9.
107. Hansen N, Brown RK, Khan A, Frey KA, Orringer M. False positive diagnosis of metastatic esophageal carcinoma on positron emission tomography: a case report of cholecystitis simulating a hepatic lesion. *Clin Nucl Med.* 2010; 35(6):409-12.
108. Sihvo EI, Räsänen JV, Knuuti MJ, Minn HR, Luostarinen ME, Viljanen T, Färkkilä MA, Salo JA. Adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(8):988-96.

109. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for pre-surgical detection prospective study. *Radiology*. 2003; 227(3):764-70.
110. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, Nathan M, Jensen E, Mullan B, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*. 2005; 7(6):422-30.
111. Ishihara R, Matsuura N, Hanaoka N, Yamamoto S, Akasaka T, Takeuchi Y, et al. Endoscopic imaging modalities for diagnosing invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC HYPERLINK Gastroenterol*. 2017; 17(1):24.
112. Luo L, He L, Gao X, Huang X, Shan H, Luo G, et al. Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. Zhang L, editor. *PLoS One*. 2017;11(7):e0158373.
113. Rankin S. The value of 18F-fluorodeoxyglucose-PET/CT in oesophageal cancer. *Cancer Imaging*. 2011;11:S156-60.
114. Hsu PK, Lin KH, Wang SJ, Huang CS, Wu YC, Hsu WH. Preoperative positron emission tomography/computed tomography predicts advanced lymphnode metastasis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *World J HYP Surg* 2011; 35(6):1321-6.
115. Schroer-Gunther M, Scheibler F, Wolff R, Westwood M, Baumert B, Lange S. The role of PET and PET-CT scanning in assessing response to neoadjuvant therapy in esophageal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* . 2015;112(33–34):545–52.
116. van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL, van Dullemen HM, Sloof GW, Comans EFI, et al. Synchronous Primary Neoplasms Detected on 18f-Fdg PET in Staging of Patients with Esophageal Cancer. *J Nucl Med*. 2005; 46(8):1321-1325.

117. Gillies RS, Middleton MR, Maynard ND, Bradley KM, Gleeson FV. Additional benefit of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose integrated positron emission tomography/computed tomography in the staging of oesophageal cancer. *Eur Radiol.* 2011; 21(2):274-80
118. Kato H, Nakajima M. The efficacy of FDG-PET for the management of esophageal cancer review article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 18(5):412-9.
119. Karaosmanoğlu AD, Blake MA. Applications of PET-CT in patients with esophageal cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2012;18(2):171-82.
120. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER cancer statistic review, 1975-2000. Bethesda: National Cancer Institute; 2003. Available at: ser.cancer.gov/csr/1975-2000. Accessed November 19,2007.