FRANCISCO TUSTUMI

**Parâmetros metabólicos prognósticos do PET/TC ^{18}F -
FDG em pacientes com carcinoma de esôfago
submetidos a terapia trimodal**

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. Ivan Cecconello

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Tustumi, Francisco

Parâmetros metabólicos prognósticos do PET/TC 18F-FDG em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal / Francisco Tustumi. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Ivan Cecconello.

Descritores: 1.Carcinoma de células escamosas
2.Adenocarcinoma 3.Neoplasias esofágicas 4.Terapia neoadjuvante 5.Tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-107/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

A meus pais, Mário e Rita, pela dedicação irrestrita
aos filhos e ensinamentos de vida e pelo apoio
incondicional e amor durante todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

A todos meus mestres, que contribuíram para todos meus progressos individuais.

Ao Prof. Dr. Ivan Ceconello, professor na mais clara acepção da palavra. Homem de visão privilegiada, a quem dedico sincero respeito e admiração.

Ao Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Junior, que sempre me deu oportunidades fundamentais para meu crescimento acadêmico e profissional. Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Santo, orientador de mestrado, pelos grandes ensinamentos em metodologia científica e pela amizade e confiança sempre demonstrados.

Ao Prof. Dr. Rubens Antonio Aissar Sallum, pelos grandes ensinamentos em cirurgias esofágicas e constante estímulo a participação em trabalhos científicos.

Ao Prof. Dr. Wanderley Marques Bernardo, que me ensinou e me preparou para a pesquisa científica.

Aos professores Dr. Paulo Herman e Dr. Fabrício Ferreira Coelho, membros do grupo do Fígado, pela capacidade ímpar em produção científica.

Ao professor Dr. Paulo Schiavom Duarte pelo comprometimento impressionante ao presente projeto e seu conhecimento único em pesquisa científica e estatística.

Ao Dr. David Gutiérrez Albenda pelas contribuições em imagens de PET-Scan e extração de dados relacionados ao projeto.

Ao Dr. Hugo Alberto Nakamoto, quem primeiro me orientou em um projeto de pesquisa.

A todos meus pacientes, mestres da vida prática, que me impelem a crescer cada vez mais.

A todos meus alunos, graduandos, internos e residentes, os quais sempre me ensinaram enquanto eu ensinava, seja em Iniciações Científicas, em Congressos, em sala de aula, em sala cirúrgica, ou em corredores de enfermaria. Todos certamente se tornaram ou se tornarão exemplos dentro da profissão e pessoas nas quais sempre me espelharei.

A todos os membros do Grupo de Cirurgia do Esôfago que dia-a-dia constroem um ambiente de excelência e amizade, do qual tenho muito orgulho de fazer parte: Drs. Eduardo G. H. de Moura, Julio Rafael Mariano da Rocha, Valter Nilton Felix, Ary Nasi, Sérgio Szachnowicz, Francisco Carlos Bernal da Costa Seguro, Edno Tales Bianchi, André Fonseca Duarte, Natália S. F Queiroz, Marcos Roberto Tacconi, Flávio Roberto Takeda.

A todos os colegas e funcionários da Disciplina de Gastroenterologia, porque nenhum trabalho se faz sozinho e todos contribuíram na assistência aos pacientes desses estudo, permitindo que fosse realizado.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia do câncer de esôfago	2
1.2	Fatores de Risco para Desenvolvimento de Câncer de Esôfago	3
1.3	Prognóstico do Câncer de Esôfago	5
1.4	Tratamento do Câncer de Esôfago	7
1.5	Terapia Neoadjuvante	8
1.6	Avaliação do Câncer de Esôfago	10
1.7	<i>Positron Emission Tomography</i> (PET) com Glicose Marcada com Flúor-18 (¹⁸ F-FDG)	10
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivos Primários	15
2.2	Objetivos Secundários	15
3	MÉTODOS	16
3.1	Casuística e Desenho de Estudo	17
3.2	CrITÉRIOS de Inclusão	17
3.3	CrITÉRIOS de Exclusão	18
3.4	Variáveis de Estudo	18
3.5	Aquisição das Imagens de <i>Positron emission tomography</i> (PET) com Glicose Marcada com Flúor-18 (¹⁸ F-FDG)	19
3.6	Desfechos	22
3.7	Análise Estatística	22
3.8	Aspectos Éticos	23
4	RESULTADOS	24
4.1	Características de Base dos Pacientes	25
4.2	Sobrevida Global (SG)	26
4.3	Resposta patológica completa (RPC)	31
5	RESULTADOS	33
6	CONCLUSÃO	39
7	ANEXOS	41
8	REFERÊNCIAS	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

^{18}F -FDG	-	Radiofármaco com glicose marcada com flúor-18
CAPEPesq	-	Comitê de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa
CCEP	-	Comissão Científica de Ensino e Pesquisa
CEC	-	Carcinoma espinocelular
cGy	-	Centigray
CROSS	-	Estudo de quimiorradioterapia seguido de cirurgia para câncer de esôfago (<i>Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study</i>)
DRGE	-	Doença do refluxo gastroesofágico
GIST	-	Tumor estromal gastrointestinal (<i>Gastrointestinal stromal tumor</i>)
HC-FMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	-	Razão de riscos (<i>Hazard Ratios</i>)
IC90%	-	Intervalo de confiança em 90%
IC95%	-	Intervalo de confiança em 95%
ICESP	-	Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira
IMC	-	Índice de massa corpórea
Inf.	-	Inferior
LN	-	Linfonodo
M	-	Estadiamento relacionado a disseminação a distância
MBq	-	Megabecquerel
MTV	-	Volume metabólico tumoral (<i>metabolic tumor volume</i>)
N	-	Estadiamento relacionado a disseminação linfonodal
OR	-	Razão de chances (<i>Odds ratio</i>)
PET/TC ^{18}F -FDG	-	Tomografia por emissão de pósitrons com emissão de ^{18}F -FDG

PET/TC ou PET	- Tomografia por emissão de pósitrons (<i>positron emission tomography</i>)
QRT	- Quimiorradioterapia
QT	- Quimioterapia
ROI	- Região de interesse (<i>Region of interest</i>)
RPC	- Resposta patológica completa
RT	- Radioterapia
SDM	- Decisão compartilhada (<i>Shared decision making</i>)
SG	- Sobrevida global
Sup.	- Superior
SUV	- Valor padronizado de captação (<i>standardized uptake value</i>)
SUV _{max}	- Valor padronizado de captação máximo (<i>maximum standardized uptake value</i>)
SUV _{AVG}	- Valor padronizado de captação médio (<i>average standardized uptake value</i>)
T	- Estadiamento relacionado a invasão tumoral
TC	- Tomografia computadorizada
TEG	- Transição esofagogástrica
TLG	- Glicólise total de lesões (<i>total lesion glycolysis</i>)
TNM	- Estadiamento oncológico
TP	- Tumor primário
UICC	- União Internacional Contra o Câncer (<i>Union for International Cancer Control</i>)
VOI	- Volume de interesse (<i>Volume of Interest</i>)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Taxa de incidência de casos diagnosticados de câncer de esôfago e de mortalidade nos Estados Unidos da América	2
Figura 2 - Incidência cumulativa de câncer de esôfago para CEC (em azul) e adenocarcinoma de esôfago (em vermelho), em pacientes com acalasia da cárdia.....	4
Figura 3 - Hematoxilina e eosina. Cortes histológicos de carcinoma de esôfago após terapia neoadjuvante.	6
Figura 4 - Escore de Ryan e sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com neoplasia de esôfago.....	7
Figura 5 - PET/TC com ^{18}F -FDG de paciente com adenocarcinoma de esôfago, realizado antes da terapia neoadjuvante.....	20
Figura 6 - PET/TC com ^{18}F -FDG do mesmo paciente com adenocarcinoma de esôfago, realizado após a terapia neoadjuvante	21
Figura 7 - PET/TC com ^{18}F -FDG de paciente com CEC de esôfago, realizado antes da terapia neoadjuvante.....	21
Figura 8 - Decisão compartilhada (<i>Shared decision making</i> , SDM)	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais ensaios clínicos envolvendo terapia neoadjuvante para carcinoma de esôfago realizado nos últimos anos.....	9
Tabela 2 - Características de base dos pacientes incluídos na análise	25
Tabela 3 - Medidas dos parâmetros metabólicos do PET/TC com ^{18}F -FDG de pacientes com neoplasia de esôfago antes da terapia trimodal.....	26
Tabela 4 - Análises univariadas dos pacientes com neoplasia de esôfago antes da terapia trimodal	27
Tabela 5 - Correlação de Spearman dos parâmetros metabólicos em PET- ^{18}F FDG de pacientes com neoplasia de esôfago submetidos a terapia trimodal.....	28
Tabela 6 - Resultados da regressão Cox avaliando a associação das variáveis selecionadas nas análises univariadas com a sobrevivência de pacientes com neoplasia de esôfago submetidos a terapia trimodal, utilizando as variáveis MTV nos tumores primários e SUV_{AVG} nos linfonodos	29
Tabela 7 - Resultados da regressão Cox avaliando a associação das variáveis selecionadas nas análises univariadas com a sobrevivência de pacientes com neoplasia de esôfago submetidos a terapia trimodal, utilizando as variáveis TLG nos tumores primários e SUV_{max} nos linfonodos	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Scatterplot</i> demonstrando correlação entre as variáveis	28
Gráfico 2 - Curvas de sobrevida global de cada uma das variáveis obtidas com o PET/TC ^{18}F -FDG do tumor primário, realizado antes da terapia neoadjuvante em pacientes com neoplasia de esôfago.....	30
Gráfico 3 - Curvas de sobrevida global de cada uma das variáveis obtidas com o PET/TC ^{18}F -FDG dos linfonodos suspeitos, realizado antes da terapia neoadjuvante em pacientes com neoplasia de esôfago	31

RESUMO

Tustumi F. *Parâmetros metabólicos prognósticos do PET/TC ^{18}F -FDG em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: a terapia neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia seguida de esofagectomia (terapia trimodal) é o tratamento de escolha para a maioria dos carcinomas de esôfago potencialmente curativos. O prognóstico dessa neoplasia pode ser estimado por meio de medida da captação ao exame de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET), como MTV, TLG e SUV, que refletem o volume metabólico e a atividade tumoral. Até o presente momento, há poucos estudos avaliando o valor prognóstico do SUV, MTV e do TLG para pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal, e a influência de tais variáveis na resposta patológica e na sobrevida global. **Objetivo:** investigar o valor prognóstico do SUV, MTV e do TLG em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal, com radioterapia associada a quimioterapia com platina e taxol. **Método:** foi realizado um estudo coorte retrospectivo, com 113 pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia com platina e taxol. Foi avaliado, por meio de regressões logísticas, a relação do SUV, MTV e do TGL em carcinoma de esôfago, tanto calculados no tumor primário, quanto calculados nos linfonodos, com os desfechos resposta patológica completa e sobrevida global. **Resultados:** nas análises univariadas, idade, estadiamento clínico, histologia, MTV e TLG em os tumores primários e SUV_{AVG} e SUV_{max} nos gânglios linfáticos foram associados a sobrevida global ($p \leq 0,1$) e foram selecionadas para análises multivariadas. MTV e TLG do tumor primário apresentaram alta correlação (0,93; $p < 0,01$) e SUV_{max} e SUV_{AVG} dos linfonodos também apresentaram alta correlação (0,97; $p < 0,01$). Portanto, apenas um de cada par foi adicionado às análises multivariadas. Na regressão de Cox, idade avançada, adenocarcinoma, alto valor de MTV ($\text{HR}=1,79$; IC 95% 1,01-3,15) e TLG ($\text{HR}=1,72$; IC 95%: 1-2,96) dos tumores primários e alto valor de SUV_{AVG} ($\text{HR}=1,94$; IC 95%: 1,11-3,37) e SUV_{max} ($\text{HR}=2,31$; IC 95%: 1,28-4,16) dos linfonodos foram relacionados a pior sobrevida ($p \leq 0,05$). Nenhuma das variáveis do PET-Scan foi associada de forma independente a resposta patológica completa. **Conclusão:** o PET-Scan avalia funcionalmente a atividade metabólica, e os valores de SUV, TLG e MTV fornecem informações importantes para a sobrevida, mas não para resposta patológica do câncer de esôfago no contexto da quimiorradioterapia neoadjuvante.

Descritores: Carcinoma de células escamosas; Adenocarcinoma; Neoplasias esofágicas; Terapia neoadjuvante; Tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons; Prognóstico.

ABSTRACT

Tustumi F. *Prognostic metabolic parameters of PET/CT ^{18}F in patients with esophageal carcinoma undergoing trimodal therapy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: neoadjuvant therapy with chemotherapy and radiotherapy followed by esophagectomy (trimodal therapy) is the treatment of choice for most potentially curative esophageal carcinomas. The prognosis of this neoplasm can be estimated by measuring uptake on positron emission computed tomography (PET) exams, such as MTV, TLG and SUV that reflect the metabolic volume and the tumor activity. To date, there are few studies evaluating the prognostic value of MTV, TLG and SUV for patients with esophageal carcinoma undergoing trimodal therapy, and the influence of such variables on pathological response and overall survival. **Objective:** to investigate the prognostic value of SUV, MTV and TLG in patients with esophageal carcinoma undergoing trimodal therapy, with radiotherapy and platinum and taxol-based chemotherapy. **Methods:** a retrospective cohort study was conducted, with 113 patients with esophageal carcinoma undergoing neoadjuvant therapy with radiotherapy and chemotherapy with platinum and taxol. The relationship between SUV, MTV and TGL in esophageal carcinoma was evaluated, through logistic regressions, both calculated in the primary tumor and in the suspicious lymph nodes, with the following outcomes: complete pathological response and overall survival. **Results:** in univariate analyzes, age, clinical stage, histology, MTV and TLG in primary tumors and SUV_{AVG} and SUV_{max} in lymph nodes were associated with overall survival ($p \leq 0.1$) and were selected for multivariate analyzes. MTV and TLG of the primary tumor showed a high correlation (0.93; $p < 0.01$) and SUV_{max} and SUV_{AVG} of the lymph nodes also showed high correlation (0.97; $p < 0.01$). Therefore, only one of each pair was added to the multivariate analyzes. In Cox regression, advanced age, adenocarcinoma, high MTV ($\text{HR} = 1.79$; 95% CI 1.01-3.15) and TLG ($\text{HR} = 1.72$; 95% CI: 1-2.96) of primary tumors and high SUV_{AVG} ($\text{HR} = 1.94$; 95% CI: 1.11-3.37) and SUV_{max} ($\text{HR} = 2.31$; 95% CI: 1.28-4.16) of lymph nodes were related to poor survival rate ($p \leq 0.05$). None of the PET-Scan variables were independently associated with the pathological complete response. **Conclusion:** PET-Scan functionally evaluates metabolic activity, and the values of SUV, TLG and MTV provide important information for survival, but not for pathological response in esophageal cancer in the setting of neoadjuvant chemoradiotherapy.

Descriptor: Carcinoma, squamous cell; Adenocarcinoma; Esophageal neoplasms; Neoadjuvant therapy; Positron emission tomography computed tomography; Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia do câncer de esôfago

O carcinoma de esôfago está entre as 10 neoplasias mais comuns no mundo, e é uma das principais causas de mortalidade entre as neoplasias do trato gastrointestinal.¹⁻³ O número estimado de novos casos em 2020 foi da ordem de 18,4 mil casos, correspondendo a 1% das novas neoplasias diagnosticadas naquele ano, mantendo uma taxa de incidência de 4 a 5 novos casos a cada 100.000 habitantes por ano⁴ (Figura 1). O número estimado de mortes em 2020 por neoplasia de esôfago foi da ordem de 16 mil pacientes.⁴ A sobrevida global (SG), tanto para adenocarcinoma quanto para carcinoma espinocelular (CEC), no Brasil e no resto do mundo, gira em torno de 20% em 5 anos.^{4,5}

Figura 1 - Taxa de incidência de casos diagnosticados de câncer de esôfago e de mortalidade nos Estados Unidos da América [Fonte: The National Cancer Institute⁴]

Os subtipos histológicos mais comuns são adenocarcinoma e carcinoma espinocelular. Em muitos países da Europa e nos Estados Unidos da América, há uma tendência de redução da taxa de novos casos somente para CEC, predominando nesses países o adenocarcinoma de esôfago.^{6,7} No Brasil, o predomínio é de CEC (80%) sobre o adenocarcinoma (20%).⁸

1.2 Fatores de Risco para Desenvolvimento de Câncer de Esôfago

Consumo de bebida alcoólica e tabaco são fatores independentes fortemente associados ao desenvolvimento do câncer de esôfago, e apresentam efeito sinérgico.^{9,10} Ambos apresentam potente efeito dose-resposta, particularmente para CEC de esôfago.^{9,10} Pessoas com consumo ≥ 75 g/dia de etanol apresentam risco 7,65 vezes maior que pessoas que não consomem álcool [intervalo de confiança em 95% (IC95%), 3,16-18,49].¹¹ Tabagistas com consumo superior a 30 cigarros por dia apresentam risco cinco vezes maior que a população não tabagista [razão de riscos (HR): 5,07; IC 95%: 2,06-12,47].¹¹ A cessação do consumo de tabaco reduz o risco de desenvolvimento do câncer de esôfago, principalmente para CEC. A redução de risco se torna progressivamente mais proeminente após longos períodos após cessar o tabagismo. A razão de risco cai após 5 anos de cessação do tabagismo (HR = 0,59; IC95% = 0,47-0,75), e ainda mais após 10 anos (HR = 0,42; IC95% = 0,34-0,51) ou após 20 anos (HR = 0,34; IC95% = 0,25-0,47) após cessar o tabagismo.¹⁰

Acalasia da cárdia representa um fator de risco para câncer de esôfago, particularmente na América do Sul, onde a doença de Chagas (conhecido fator de risco para acalasia) é endêmica.¹² A incidência cumulativa para câncer de esôfago aumenta progressivamente após o início dos sintomas da doença, se tornando mais

comum após mais de 20 anos do início dos sintomas (Figura 2). O risco é consideravelmente mais relevante para CEC do que para adenocarcinoma.¹²

Figura 2 - Incidência cumulativa de câncer de esôfago para CEC (em azul) e adenocarcinoma de esôfago (em vermelho), em pacientes com acalasia da cárdia [Fonte: Tustumi *et al.*¹²]

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é fator de risco para adenocarcinoma de esôfago. A agressão do refluxo cronicamente pode induzir ao surgimento do esôfago de Barrett, displasias e por fim, ao adenocarcinoma de esôfago. Quanto maior o tempo da DRGE, maior a chance de desenvolvimento de adenocarcinoma. Para duração de sintomas < 10 anos, o *odds ratio* (OR) é de 2,8; para sintomas com duração de 10-20 anos, o OR é de 3,85; e a para sintomas com duração ≥ 20 anos, o OR é de 6,24 em relação a população sem DRGE.¹³

1.3 Prognóstico do Câncer de Esôfago

A investigação dos fatores prognósticos em câncer de estômago, transição esôfago-gástrica e esôfago é uma das linhas de pesquisa do grupo no Departamento de Gastroenterologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Instituto do Câncer de São Paulo (HC-FMUSP/ICESP). Diversos trabalhos publicados pelo presente grupo têm revelado fatores de prognóstico relacionados a biomarcadores séricos¹⁴⁻¹⁷ achados histopatológicos,^{18,19} achados endoscópicos,²⁰ relacionados a cirurgia,^{21,22} entre outros. O conhecimento de marcadores prognósticos se faz importante por ajudar a avaliar a chance de sucesso do manejo da doença, individualizando o atendimento ao paciente.

A sobrevida global, tanto para adenocarcinoma quanto para CEC, no Brasil e na média do restante do mundo, gira em torno de 20% em 5 anos.^{4,5} No Brasil, a demora no diagnóstico e atendimento do paciente com câncer de esôfago contribui para que a maior parte dos casos seja diagnosticada em estádios avançados, e a maioria dos pacientes não é submetida a tratamento com intuito curativo.⁵ Além do estadiamento oncológico, a perda ponderal e perda do *performance status* estão associados a pior sobrevida.⁵

Em caso de terapia neoadjuvante, a perda de peso durante a terapia neoadjuvante, o grau de resposta patológica à terapia neoadjuvante e o tipo histológico (CEC responde melhor a terapia neoadjuvante do que adenocarcinoma) são importantes fatores relacionados a sobrevida.²³⁻²⁵

O grau de regressão tumoral após terapia neoadjuvante pode ser estimado pelo escore de Ryan,^{24, 25} que avalia a proporção de células tumorais viáveis em relação a quantidade de fibrose, calcificação e infiltrado inflamatório (Figura 3). Pacientes com escore Ryan 3 têm chance de sobrevivência em 5 anos extremamente baixa, mesmo após serem submetidos a esofagectomia com intuito curativo²⁴ (Figura 4).

Figura 3 - Hematoxilina e eosina. Cortes histológicos de neoplasias de esôfago após terapia neoadjuvante. Escore 1: avaliação microscópica demonstrando resposta patológica completa (RPC), com extensa área de fibrose (A); microcalcificações (B); e lagos de mucina acelulares (C); raros grupamentos celulares neoplásicos (seta; D). Escore 2: CEC com evidente achado de regressão tumoral, fibrose, infiltrado inflamatório crônico, microcalcificações, mas mais do que células neoplásicas isoladas ou em grupamentos simples (E). Escore 3: pouca ou nenhuma resposta patológica, com extensiva área de adenocarcinoma residual (F) [Fonte: Takeda *et al.*²⁴]

Figura 4 - Escore de Ryan e sobrevida global (à esquerda) e sobrevida livre de doença (à direita) em pacientes com neoplasia de esôfago. Pacientes com pior grau de regressão tumoral após terapia neoadjuvante têm piores taxas de sobrevidas [Fonte: Takeda *et al.*²⁴]

Ainda em relação à terapia neoadjuvante, alguns biomarcadores séricos relacionados a inflamação sistêmica, como a diminuição no número de linfócitos, o aumento da relação Neutrófilo/Linfócito, e plaquetose podem estar relacionados a pior prognóstico a curto ou longo prazo.^{16,17} Estudos realizados fora de nosso Departamento corroboram tais achados.²⁶⁻²⁸

1.4 Tratamento do Câncer de Esôfago

Atualmente, para os casos de neoplasia de esôfago com metástases a distância (M1), o paciente não é candidato a tratamento curativo. Para pacientes com doença precoce (estadio clínico Tis, T1aN0), normalmente se preconiza a ressecção endoscópica. Para pacientes com estadio T1bN0, normalmente se preconiza a cirurgia sem terapia neoadjuvante (cirurgia *upfront*).²⁹⁻³⁹ Para casos T2N0, não há consenso na literatura, e pouca evidência dá suporte ao uso da terapia neoadjuvante nesses casos.^{40,41} Para os casos localmente avançados, em que não há critérios de irresssecabilidade por invasão de estruturas nobres (até T4a), ou com suspeita de metástase linfonodal, a terapia neoadjuvante é a melhor escolha.²⁹⁻³⁹

1.5 Terapia Neoadjuvante

Nas últimas décadas, a pesquisa em terapia neoadjuvante para carcinoma de esôfago tem se intensificado. Hoje, a terapia neoadjuvante é o tratamento de escolha para a maioria dos carcinomas de esôfago potencialmente curáveis.^{41-44,54} A Tabela 1 descreve os principais ensaios clínicos abordando as terapias neoadjuvante em câncer de esôfago.

Os ensaios clínicos MAGIC⁴⁶ e o FLOT⁵⁰ estudaram quimioterapia (QT) perioperatória, demonstrando melhora nas taxas de sobrevida. Em 2012, o estudo holandês do grupo CROSS⁵⁴ foi divisor de águas na história do tratamento do câncer de esôfago, e demonstrou que a quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante, com carboplatina e paclitaxol, apresenta expressiva ganho de sobrevida, tanto em CEC quanto em adenocarcinoma. Desde a publicação do estudo do grupo CROSS,⁵⁴ grande parte das neoplasias de esôfago tem sido tratada com terapia neoadjuvante com QRT. Para a escolha da terapia mais adequada, no entanto, a avaliação e o estadiamento clínico acurado se fazem necessários.

Tabela 1 - Principais ensaios clínicos envolvendo terapia neoadjuvante para carcinoma de esôfago realizado nos últimos anos

Ensaios clínicos	Ano	Terapia neoadjuvante	N (TN)	Grupo controle	N (Controle)	CEC	Adenocarcinoma	Desfechos avaliados	Resultados
Kelsen <i>et al.</i> ⁴⁴ (Intergroup 0013)	2007	Cisplatina + 5-Fluoracil	216	Cirurgia upfront	227	47%	53%	SG em 3 anos Ressecção R0	23% vs 26% 63% vs 59%
Allum <i>et al.</i> ⁴⁵ (OEO2)	2009	Cisplatina + 5-Fluoracil	400	Cirurgia upfront	402	31%	67%	SG em 5 anos Ressecção R0	23% vs 17% 60% vs 54%
Cunningham <i>et al.</i> ⁴⁶ (MAGIC)	2006	Epirubicina + Cisplatina + 5-Fluoracil (perioperatório)	250	Cirurgia upfront	253	0	100%	SLD SG em 5 anos	HR = 0,66 36% vs 23%
Ychou <i>et al.</i> ⁴⁷ (FFCD)	2011	Cisplatina + 5-Fluoracil (perioperatório)	113	Cirurgia upfront	111	0	100%	SG em 5 anos SLD Ressecção R0	38% vs 24% 34% vs 19% 84% vs 73%
Ando <i>et al.</i> ⁴⁸ (JCOG 9907)	2012	Cisplatina + 5-Fluoracil	164	Cirurgia + QT adjuvante (Cisplatina + 5-Fluoracil)	166	100%	0	SG em 5 anos	55% vs 43%
Alderson <i>et al.</i> (OEO5) ⁴⁹	2017	Cisplatina + 5-Fluoracil	451	QT neoadjuvante (Epirubicina + Cisplatina + Capecitabina)	456	0	100%	Toxicidade SG em 3 anos	30% vs 47% 49% vs 42%
Al-Batran <i>et al.</i> ⁵⁰ (FLOT4)	2019	Docetaxel + Oxaliplatin + Leucovorin + 5-Fluorouracil (perioperatório)	356	Epirubicina + Cisplatina + 5-Fluoracil ou Capecitabina	350	0	100%	SG em 5 anos	45% vs 36%
Walsh <i>et al.</i> ⁵¹ (Irish)	1996	40 cGy + Cisplatina + 5-Fluoracil	58	Cirurgia upfront	55	0	100%	SG em 3 anos RPC	32% vs 6% 25% vs 0%
Bosset <i>et al.</i> ⁵² (EORTC)	1997	37 cGy + Cisplatina	143	Cirurgia upfront	139	100%	0	SG em 5 anos RPC	26% vs 26% 26% vs 0%
Burmeister <i>et al.</i> ⁵³ (TROG)	2005	35 cGy + Cisplatina	128	Cirurgia upfront	128	37%	62%	SLD (CEC) SLD (Adenocarcinoma) SG em 5 anos	HR: 0.47 HR: 1.02 47% vs 34%
van Hagen <i>et al.</i> ⁵⁴ (CROSS)	2012	41,4 cGy + Carboplatina + Paclitaxol	180	Cirurgia upfront	188	23%	75%	SG mediana SG mediana (CEC) SG mediana (Adenocarcinoma)	46 meses vs 24 meses 82 meses vs 21 meses 43 meses vs 27 meses

TN: terapia neoadjuvante; CEC: carcinoma espinocelular; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; RPC: resposta patológica completa.

1.6 Avaliação do Câncer de Esôfago

Pacientes com neoplasia de esôfago são estadiados com tomografia computadorizada (TC); tomografia por emissão de pósitron [*positron emission tomography* (PET)]; traqueolaringobroncoscopia; e ultrassonografia endoscópica em casos selecionados. Enquanto a TC e a ultrassonografia endoscópica são úteis no estadiamento para a visualização anatômica, o PET é uma modalidade da medicina nuclear que permite a caracterização fisiológica e bioquímica dos tecidos.^{55,56} O PET pode avaliar o fluxo sanguíneo tecidual, os processos metabólicos e os receptores envolvidos, a depender do radiofármaco utilizado.^{55,56}

1.7 *Positron Emission Tomography* (PET) com Glicose Marcada com Flúor-18 (¹⁸F-FDG)

O PET utilizando como radiofármaco a glicose marcada com flúor-18 (¹⁸F-FDG) é usado rotineiramente antes da terapia neoadjuvante para estadiamento clínico do câncer de esôfago. O *standardized uptake value* (SUV) máximo é a medida de captação mais frequentemente utilizada no PET, e está associada a valor prognóstico em alguns tumores.^{42,43,57,58} A medida de SUV consiste numa relação entre a radioatividade no tumor e a dose de radiação injetada corrigida pelo peso do paciente, e avalia apenas o ponto (ou voxel) da imagem que apresenta a captação mais intensa (valor máximo), para SUV_{max}, e ponto médio (SUV_{AVG}) do radiotraçador.⁵⁹ No entanto, a medida de SUV não considera a heterogeneidade da massa tumoral, que frequentemente apresenta diferentes valores de SUV em diferentes regiões do tumor primário e dos linfonodos acometidos.⁶⁰ Nesse contexto, o valor de volume metabólico tumoral [*metabolic tumor volume* (MTV)] e de

glicólise total de lesões [*total lesion glycolysis* (TLG)], que refletem o volume metabólico e a atividade tumoral, respectivamente, podem servir de medidas prognósticas no PET. O MTV representa a medida do volume das áreas neoplásicas que captam ^{18}F -FDG. O TLG é a soma do produto do MTV de cada lesão por seu SUV médio. Tanto MTV e TLG tem valor prognóstico para sobrevida global em neoplasias sólidas como câncer de pulmão, mesotelioma, câncer de ovário e carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.⁶¹⁻⁶³ Em estudo recente,⁶⁴ no carcinoma espinocelular de esôfago, o MTV esteve associado a sobrevida global e controle locorregional. No entanto, neste estudo, a casuística estudada apresenta grande heterogeneidade de abordagens terapêuticas, com diferentes esquemas de terapia neoadjuvante, e não avalia o efeito da terapia neoadjuvante na resposta patológica. Também não avalia o valor de MTV e TLG no adenocarcinoma de esôfago.

Podem-se definir as variáveis estudadas relacionadas ao PET/TC ^{18}F -FDG da seguinte forma:^{42,43,57,58,61-63}

Standardized uptake value: valor de Voxel em uma região de interesse (ROI).

Pode ser definido pela fórmula:

$$\text{SUV} = r(a'/w)$$

Em que:

r: concentração da atividade radioativa (kBq/ml)

a': decaimento do radiomarcador injetado (kBq)

w: Peso do paciente (g)

Standardized uptake value máximo (SUVmax): maior valor de Voxel em uma região de interesse (ROI).

Standardized uptake value average (SUV_{AVG}) (valor médio de Voxel em uma região de interesse (ROI).

Metabolic tumor volume: é a soma do volume dos Voxels em que o valor de SUV ultrapassa determinado limiar (*threshold*) em um dado tumor.

Total lesion glycolysis: pode ser definido pela fórmula:

$$TLG = MTV \times SUV_{AVG}$$

Alguns estudos avaliaram a utilização do MTV e do TLG na definição de prognóstico em pacientes com neoplasia do esôfago. Elimova *et al.*⁶⁵ avaliaram o SUVmax e o TLG na definição do prognóstico em um grupo de 31 pacientes com neoplasia de esôfago submetido a terapia trimodal, ou seja, quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de esofagectomia.⁶⁵ Neste estudo os pacientes foram submetidos a três estudos de PET/CT com ¹⁸F-FDG (antes da terapia, durante a quimiorradioterapia e após a quimiorradioterapia) e os valores de SUVmax e do TLG nestes três estudos, bem como a variação destes valores entre os estudos foram analisados em relação à sobrevida dos pacientes e à resposta patológica completa. Os autores mostraram que existe uma associação entre o TLG medido no exame basal e a sobrevida dos pacientes, enquanto não existe associação entre o SUVmax e a sobrevida. Hong *et al.*⁶⁶ analisaram um grupo de 38 pacientes com câncer de esôfago submetidos a radioterapia antes da cirurgia. Todos os pacientes realizaram exames de PET/TC com ¹⁸F-FDG antes da radioterapia e os parâmetros de SUVmax, MTV e TLG foram analisados em relação à sobrevida global. Os resultados sugeriram que o TLG é o único indicador independente da sobrevida global.

Apesar dos avanços nas pesquisas relacionadas à terapia trimodal, câncer de esôfago apresenta altos índices de mortalidade. Assim, o estudo de variáveis prognósticas previamente a terapia neoadjuvante pode orientar a estratificação dos pacientes de risco, estadiando esses pacientes de forma mais acurada. Até o presente

momento, existem poucos estudos⁶⁴⁻⁶⁶ avaliando o valor prognóstico do MTV e do TLG para pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal, estimando a influência de tais variáveis na resposta patológica e na sobrevida. Além disso, os estudos realizados avaliaram estes parâmetros somente no tumor primário, não realizando uma análise independente da carga tumoral nos linfonodos suspeitos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Primários

O presente projeto tem por objetivo determinar o valor prognóstico do SUV_{max}, do SUV_{AVG}, do MTV e do TLG calculados no tumor primário e nos linfonodos suspeitos para acometimento, nos exames de PET/TC com ¹⁸F-FDG realizados antes da terapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal, com radioterapia associada a quimioterapia com platina e taxol. Objetivou-se avaliar a capacidade dos parâmetros quantitativos do PET/TC com ¹⁸F-FDG em prever sobrevida global.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar a capacidade dos parâmetros quantitativos do PET/TC com ¹⁸F-FDG em prever resposta patológica completa. Dessa forma, avaliou-se a capacidade de tais parâmetros em identificar pacientes que não se beneficiariam da esofagectomia e seus riscos inerentes, e que poderiam ser tratados com quimiorradioterapia apenas.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística e Desenho de Estudo

Foi realizado um estudo coorte retrospectivo, com um número de 113 pacientes consecutivos com diagnóstico confirmado (histopatológico) de carcinoma de esôfago, submetidos a terapia neoadjuvante com radioterapia, platina e taxol, tratados no HC-FMUSP/ICESP. Os pacientes foram avaliados e estadiados com endoscopia digestiva alta, PET/TC ^{18}F -FDG, traqueolaringobroncoscopia e, em casos selecionados, ultrassonografia endoscópica. Pacientes com T3 ou T4 e/ou N+ foram indicados à terapia neoadjuvante. O estadiamento foi realizado de acordo com a 8ª edição da UICC (Anexos A, B, C).⁶⁷

3.2 Critérios de Inclusão

1. Pacientes com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago ou transição esofagástrica (Siewert 1 ou Siewert 2).
2. Pacientes com tipo histológico adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular.
3. Pacientes submetidos a terapia neoadjuvante (quimioterapia, com platina e taxol; e radioterapia, com doses de 41,4; 45 ou 50,4 cGy).

3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os seguintes pacientes:

1. Não concluíram terapia trimodal (não realizaram esofagectomia com intenção curativa após neoadjuvância);
2. Submetidos a esofagectomia de resgate;
3. Com doença metastática (M1); e
4. Estadiamento clínico T1N0M0.

3.4 Variáveis de Estudo

Foram extraídos dados clínicos e demográficos dos pacientes incluídos: sexo; idade; estadiamento clínico oncológico; diagnóstico histológico da neoplasia (adenocarcinoma ou CEC). Foram avaliados o SUV_{max}, SUV_{AVG} o MTV e o TLG calculados nos exames de PET/TC com ¹⁸F-FDG realizados antes da terapia neoadjuvante em pacientes com carcinoma de esôfago, estimando a associação de tais variáveis com os desfechos de resposta patológica completa (PCR), definida como ausência de células neoplásicas na peça cirúrgica; e sobrevida global (SG).

3.5 Aquisição das Imagens de *Positron emission tomography* (PET) com Glicose Marcada com Flúor-18 (^{18}F -FDG)

Todos os exames de PET/TC com ^{18}F -FDG foram realizados no ICESP antes da terapia neoadjuvante. Como protocolo do exame, os pacientes fizeram jejum de pelo menos 4 horas antes do exame. Foi aplicado dose de 5,5-7,4 MBq/Kg de FGD intravenoso, 1 hora antes do escaneamento. O sistema utilizado foi o Discovery STE (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). O escaneamento realizado foi da base do crânio até as coxas, com 5 mm de espessura entre cada corte de imagem.

As imagens foram avaliadas por dois médicos do Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia do HCFMUSP. Todos os dados foram coletados prospectivamente. Nas imagens dos PET/TC com ^{18}F -FDG foram posicionados dois volumes de interesse *Volume of Interest* (VOI) que abrangiam: um deles o tumor primário e o outro os linfonodos suspeitos, quando presentes (nem todos os pacientes apresentaram linfonodos suspeitos nas imagens de PET/TC com ^{18}F -FDG). Nestes VOIs foram avaliados os seguintes parâmetros: SUV no VOI do tumor primário e dos linfonodos; o MTV no VOI do tumor primário e dos linfonodos; e o TLG no VOI do tumor primário e dos linfonodos.

Os VOIs foram definidos utilizando o programa PET VCAR[®] (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) e seus limites foram estabelecidos de maneira semiautomática a partir de uma porcentagem do SUVmax que abranja toda lesão primária, quando o VOI for definido nesta localização, ou os linfonodos comprometidos, quando o VOI for definido nestas estruturas, pela percepção visual dos médicos nucleares que identificaram estes VOIs (Figuras 5 e 6). Quando

alguma estrutura que não aquelas de interesse for abrangida no VOI estas foram excluídas utilizando ferramenta específica a fim de que o VOI abrangesse somente estruturas de interesse. O volume dos VOIs fornece o MTV e o TLG é automaticamente fornecido pelo programa a partir de uma multiplicação do MTV pelo SUV médio no VOI (Figuras 5 a 7).

Figura 5 - PET/TC com ^{18}F -FDG de paciente com adenocarcinoma de esôfago, realizado antes da terapia neoadjuvante. Nota-se hipercaptação do ^{18}F -FDG no tumor primário, localizado no esôfago distal. Foi realizada a determinação do volume de interesse com o *software* apropriado

Figura 6 - PET/TC com ^{18}F -FDG do mesmo paciente com adenocarcinoma de esôfago, realizado após a terapia neoadjuvante. Nota-se redução expressiva da hipercaptação do ^{18}F -FDG no tumor primário. Foi realizada a determinação do volume de interesse com o *software* apropriado

Figura 7 - PET/TC com ^{18}F -FDG de paciente com CEC de esôfago, realizado antes da terapia neoadjuvante. Nota-se hipercaptação do ^{18}F -FDG em cadeia linfonodal recorrente esquerda. Foi realizada a determinação do volume de interesse com o *software* apropriado

3.6 Desfechos

Os desfechos a investigados foram: Índice de resposta patológica completa (RPC); e sobrevida global (SG).

3.7 Análise Estatística

Para análise do desfecho “resposta patológica completa (RPC)”, as variáveis qualitativas de interesse foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas.⁶⁸ Já as características quantitativas foram descritas por meio de medidas resumo (média e desvio padrão) e foi verificada a associação com RPC com uso dos testes *t-Student* ou testes Mann-Whitney,⁶⁹ conforme distribuição de normalidade dos dados avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov.

Foi estimado o *Odds Ratio* bivariado de cada variável para RPC com os respectivos intervalos de 95% de confiança com uso de regressão logística simples.⁷⁰ Foram calculados *hazard ratios* (HR) não-ajustados com os respectivos intervalos com 95% de confiança com uso de regressão de Cox bivariadas para cada desfecho. Todas as variáveis que nos testes bivariados apresentaram nível de significância de 0,10 ($p \leq 0,1$) com uso de regressão múltipla de Cox e que conjuntamente apresentaram nível de significância de 5% no modelo final foram testados nos modelos múltiplos.⁷⁰

Foi estimada a probabilidade dos desfechos sobrevida global (SG) para cada variável qualitativa de interesse com uso da função Kaplan-Meier e testada a influência isolada de cada variável na SG com uso de testes log-rank.⁷⁰

Para análise das curvas de sobrevida, os pontos de corte das variáveis contínuas foram maximizados e determinados por Lausen.⁷¹ Esta técnica permite a

determinação do *maximally selected rank statistics*, que por sua vez provê o nível de significância estatística (p-valor) da diferença de sobrevida entre os dois grupos.

Uma análise *post-hoc* foi definida para cálculo do poder estatístico pelo método Freedman, para comparação de duas amostras para funções de sobrevivência, seguindo desfecho primário “sobrevida global”.

Para realização das análises foram utilizados os *softwares* R versão 3.6.0 e STATA versão 16.1 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 16.0.

3.8 Aspectos Éticos

Devido à natureza retrospectiva do trabalho, não houve necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pacientes. Os dados necessários para a realização do estudo estão disponíveis em um banco de dados mantido prospectivamente pelo Serviço de Esôfago do HC-FMUSP. Não houve coleta adicional de sangue ou amostras dos pacientes incluídos no estudo.

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica de Ensino e Pesquisa (CCEP) do ICESP, sob o registro: NP 1492/19 (Anexo D); e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o registro 3.407.341 (Anexo E).

4 RESULTADOS

4.1 Características de Base dos Pacientes

Cento e treze pacientes com carcinoma de esôfago foram submetidos a QRT neoadjuvante com platina e taxol, seguido por esofagectomia com intuito curativo.

O tempo mediano entre o fim da terapia neoadjuvante e a cirurgia foi de 14,6 (± 6) semanas. Os dois regimes de QT adotados foram carboplatina com paclitaxol (76%) e cisplatina com paclitaxol (24%). A dose de radioterapia adotada foi de 41,5 cGy (74,4%), 45 cGy (14,6%) e 50,4 cGy (12%). O acesso cirúrgico foi via transtorácica (toracoscopia) em 80% dos casos, e trans-hiatal em 20%. A mortalidade pós-operatória em 30 dias foi de 7%. O tempo de seguimento médio foi de 31,7 (DP=29,4) meses. Sessenta e três deles (56%) morreram durante o período de acompanhamento. As características de base dos pacientes incluídos estão sumarizadas na Tabela 2. Os resultados das medidas dos parâmetros metabólicos do PET/TC com ^{18}F -FDG são apresentados na tabela 3.

Tabela 2 - Características de base dos pacientes incluídos na análise

Idade (anos)	61,71	8,27
Seguimento (meses)	31,73	29,4
Estadiamento clínico	I/II	32 (28,3)
	III/IV	81 (71,7)
Sexo	Masculino	83 (73)
	Feminino	30 (27)
Histologia	CEC	77 (68)
	Adenocarcinoma	36 (32)

DP: Desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; CEC: Carcinoma espinocelular.

Tabela 3 - Medidas dos parâmetros metabólicos do PET/TC com ^{18}F -FDG de pacientes com neoplasia de esôfago antes da terapia trimodal

Variáveis do PET/TC com ^{18}F -FDG	Média	DP	IC 95%
SUV_{max}_TP	13,68	6,23	4,34-31,32
MTV_TP	33,56	48,86	1,77-175,00
SUV_{AVG}_TP	7,37	3,37	2,40-14,94
TLG_TP	255,44	370,49	8,14-1704,35
SUV_{max}_LN	3,08	3,49	0,00-10,16
MTV_LN	2,06	4,45	0,00-12,98
SUV_{AVG}_LN	2,23	2,72	0,00-10,02
TLG_LN	9,31	23,37	0,00-83,19

TP = Tumor primário; LN = Linfonodo; DP: Desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SUV_{max}: Valor padronizado de captação máximo; SUV_{AVG}: Valor padronizado de SUV médio; MTV: volume metabólico tumoral; TLG: glicólise total de lesões.

4.2 Sobrevida Global (SG)

Os resultados das análises univariadas são apresentados na tabela 3. Nessas análises, as seguintes variáveis foram selecionadas ($p \leq 0,1$) para análises multivariadas: idade, estadiamento clínico, histologia, MTV e TLG em os tumores primários e SUV_{max} e SUV_{AVG} nos gânglios linfáticos. A Tabela 4 detalha os resultados relacionados a cada uma das variáveis investigadas.

Tabela 4 - Análises univariadas dos pacientes com neoplasia de esôfago antes da terapia trimodal. As variáveis foram divididas em dois grupos segundo ponto de corte determinado por Lausen⁷¹ para comparação de sobrevivência. O número de indivíduos do grupo 1 e o valor p da diferença de sobrevida entre os dois grupos também são apresentados. As variáveis selecionadas para as análises multivariadas ($p \leq 0,1$) estão destacadas em cinza

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	N (Grupo 1) (%)	p-Valor	Poder
SUVmax_TP	$\leq 20,02$	$> 20,02$	100 (88,5)	0,23*	0,56
MTV_TP	$\leq 23,77$	$> 23,77$	66 (58,4)	0,01*	0,95
SUV _{AVG} _TP	$\leq 11,16$	$> 11,16$	100 (88,5)	0,61*	0,56
TLG_TP	$\leq 169,4$	$> 169,4$	71 (62,8)	0,02*	0,93
SUVmax_LN	$\leq 2,91$	$> 2,91$	60 (53,1)	0,07*	0,97
MTV_LN	$\leq 1,47$	$> 1,47$	75 (66,4)	0,24*	0,92
SUV _{AVG} _LN	$\leq 2,79$	$> 2,79$	73 (64,6)	0,05*	0,93
TLG_LN	$\leq 1,5$	$> 1,5$	59 (52,2)	0,15*	0,97
Idade	$\leq 67,3$	$> 67,3$	86 (76,1)	0,02*	0,82
cEstadiamento	I/II	III/IV	32 (28,3)	0,02#	0,98
Sexo	M	F	83 (73,5)	0,78#	0,86
Histologia	CEC	Adenocarcinoma	77 (68,1)	<0,01#	0,90

* = p-Valor calculado pelo teste de Lausen⁷¹; # = p-Valor calculado usando o teste de log-rank. Poder estatístico para comparação de duas amostras pelo método de Freedman. TP: Tumor primário; LN: Linfonodos; SUVmax: Valor padronizado de captação máximo; SUV_{AVG}: Valor padronizado de SUV médio; MTV: volume metabólico tumoral; TLG: glicólise total de lesões.

MTV e TLG do tumor primário apresentaram alta correlação (0,93; $p < 0,01$) e SUVmax e SUV_{AVG} dos linfonodos também apresentaram alta correlação (0,973; $p < 0,01$) (Tabela 5 e Gráfico 1). Portanto, apenas um de cada par foi adicionado às análises multivariadas e optamos por agrupar os dois com p-Valor menores nas análises univariadas em um grupo e os dois com p-Valor maiores nas análises univariadas em outro. Assim, foram realizadas duas análises de regressão de Cox: uma com MTV dos tumores primários e SUV_{AVG} dos linfonodos e outra com TLG do tumor primário e SUVmax dos linfonodos.

Tabela 5 - Correlação de Spearman dos parâmetros metabólicos em PET-¹⁸FDG de pacientes com neoplasia de esôfago submetidos a terapia trimodal. As variáveis SUVmax e SUV_{AVG}, assim como MTV e TLG, demonstraram forte correlação. Apenas um de cada par foi adicionado às análises multivariadas e optamos por agrupar os dois com p-Valor menores nas análises univariadas em um grupo e os dois com p-Valor maiores nas análises univariadas em outro

	Correlação de Spearman	p-Valor
SUVmax/SUV _{AVG} TP	0,92	<0,01
MTV/TLG TP	0,93	<0,01
SUVmax/SUV _{AVG} LN	0,973	<0,01
MTV/TLG LN	0,983	<0,01

SUVmax: Valor padronizado de captação máximo; SUV_{AVG}: Valor padronizado de SUV médio; MTV: volume metabólico tumoral; TLG: glicólise total de lesões.

Gráfico 1 - Scatterplot demonstrando correlação entre as variáveis. As variáveis SUVmax e SUV_{AVG}, assim como MTV e TLG, demonstraram forte correlação

Na primeira regressão de Cox, idade avançada, adenocarcinoma, alto valor de MTV dos tumores primários e alto valor de SUV_{AVG} dos gânglios linfáticos foram relacionados a mau prognóstico (tabela 6). Na segunda regressão de Cox, idade avançada, adenocarcinoma, alto TLG dos tumores primários e alto SUV_{max} dos linfonodos foram relacionados a mau prognóstico (tabela 7). Em ambas as análises, os estadiamentos clínicos não foram associados à sobrevida.

Tabela 6 - Resultados da regressão Cox avaliando a associação das variáveis selecionadas nas análises univariadas com a sobrevivência de pacientes com neoplasia de esôfago submetidos a terapia trimodal, utilizando as variáveis MTV nos tumores primários e SUV_{AVG} nos linfonodos. Destacadas em cinza estão as variáveis independentes na regressão de Cox ($p \leq 0,05$)

Variável	Grupo	HR	IC 95%	p-Valor
Idade	> 67,3	2,49	1,47-4,22	<0,01
cEstadiamento	≥ Estadio III	0,98	0,46-2,08	0,95
Histologia	Adenocarcinoma	2,04	1,08-3,85	0,03
MTV_PT	> 23,77	1,79	1,01-3,15	0,05
SUV_{AVG_LN}	> 2,79	1,94	1,11-3,37	0,02

HR: *Hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SUV_{max} : Valor padronizado de captação máximo; SUV_{AVG} : Valor padronizado de SUV médio; MTV: volume metabólico tumoral; TLG: glicólise total de lesões.

Tabela 7 - Resultados da regressão Cox avaliando a associação das variáveis selecionadas nas análises univariadas com a sobrevivência de pacientes com neoplasia de esôfago submetidos a terapia trimodal, utilizando as variáveis TLG nos tumores primários e SUV_{max} nos linfonodos. Destacadas em cinza estão as variáveis independentes na regressão de Cox ($p \leq 0,05$)

Variável	Grupo	HR	IC 95%	p-Valor
Idade	> 67,3	2,46	1,44-4,20	<0,01
cEstadiamento	≥ Estadio III	0,78	0,35-1,72	0,54
Histologia	Adenocarcinoma	2,60	1,39-4,89	<0,01
TLG_PT	> 169,40	1,72	1,00-2,96	0,05
SUV_{max_LN}	> 2,91	2,31	1,28-4,16	0,01

HR: *Hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; SUV_{max} : Valor padronizado de captação máximo; SUV_{AVG} : Valor padronizado de SUV médio; MTV: volume metabólico tumoral; TLG: glicólise total de lesões.

Gráfico 2 - Curvas de sobrevida global de cada uma das variáveis obtidas com o PET/TC ^{18}F -FDG do tumor primário, realizado antes da terapia neoadjuvante em pacientes com neoplasia de esôfago. Os grupos foram definidos pelos pontos de corte calculados pelo método de Lausen⁷¹

a) SUVmax; b) SUV_{AVG}; c) MTV; d) TLG.

Gráfico 3 - Curvas de sobrevida global de cada uma das variáveis obtidas com o PET/TC ^{18}F -FDG dos linfonodos suspeitos, realizado antes da terapia neoadjuvante em pacientes com neoplasia de esôfago. Os grupos foram definidos pelos pontos de corte calculados pelo método de Lausen⁷¹

a) SUVmax; b) SUVAVG; c) MTV; d) TLG.

4.3 Resposta patológica completa (RPC)

Na análise univariada (Tabela 8), somente o tipo histológico (favorecendo o CEC) e o SUV_{AVG} do tumor primário foram selecionados ($p \leq 0,1$) para o modelo final. No modelo final (Tabela 9), nenhum dos parâmetros metabólicos do PET/TC ^{18}F -FDG estiveram relacionados ao RPC.

Tabela 8 - Análise univariada de cada uma das variáveis do PET/TC ^{18}F -FDG em relação a resposta patológica completa (RPC)

Resposta Patológica Completa				
Variável	OR	IC 90%		<i>p-Valor</i>
		Inf.	Sup.	
Sexo (masculino)	1,29	0,61	2,7	0,57
Idade	1	0,96	1,03	0,95
Histologia (CEC)	21,07	5,9	75,2	<0,01
cEstadiamento (III/IV)	0,53	0,26	1,09	0,15
Tumor primário				
SUV _{max}	0,82	0,22	3,01	0,8
SUV _{AVG}	2,99	1,28	6,94	0,03
MTV	0,56	0,28	1,01	0,16
TLG	0	0	“-“	0,99
Linfonodos				
SUV _{max}	1,52	0,74	3,08	0,33
SUV _{AVG}	1,58	0,61	4,09	0,42
MTV	2,06	0,94	4,51	0,13
TLG	1,34	0,68	2,64	0,48

OR: razões de chance; IC95%: intervalo de confiança de 95%; Inf.: inferior; Sup.: superior; CEC: carcinoma espinocelular; QRT: quimiorradioterapia; cGy: centigray; SUV_{max}: Valor padronizado de captação máximo; SUV_{AVG}: Valor padronizado de SUV médio; MTV: volume metabólico tumoral; TLG: glicólise total de lesões.

Tabela 9 - Modelo final das variáveis do PET/TC ^{18}F -FDG selecionadas em relação a resposta patológica completa (RPC)

Resposta Patológica Completa				
Variável	OR	IC 95%		<i>p-Valor</i>
		Inf.	Sup.	
Histologia (CEC)	20,55	5,71	107	<0,01
SUV _{AVG}	2,37	0,91	12,36	0,14

OR: razões de chance; IC95%: intervalo de confiança de 95%; Inf.: inferior; Sup.: superior; CEC: carcinoma espinocelular; QRT: quimiorradioterapia; cGy: centigray; SUV_{max}: Valor padronizado de captação máximo; SUV_{AVG}: Valor padronizado de SUV médio; MTV: volume metabólico tumoral; TLG: glicólise total de lesões.

5 DISCUSSÃO

Os resultados dessa coorte retrospectiva de pacientes com câncer de esôfago que foram submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante usando um regime baseado em platina e taxol seguido de esofagectomia com intenção curativa sugerem que os valores de TLG e MTV do tumor primário e de SUV dos linfonodos predizem a sobrevida. Tais parâmetros não foram associados a RPC.

MTV e TLG são parâmetros que refletem o volume do tumor e a atividade metabólica. SUV_{max} e SUV_{AVG} são índices semiquantitativos que podem falhar em refletir o tamanho das lesões e podem variar com diferentes máquinas de PET-scan; duração do jejum; nível de glicose no plasma; e região de interesse (ROI) selecionado. Provavelmente por esses motivos, no presente estudo, as variáveis do SUV foram mais importantes para os linfonodos, onde o volume metabólico talvez não seja tão relevante, mas sim a atividade metabólica presente no linfonodo suspeito. Já no tumor primário, o volume metabólico, representado pelo MTV e TLG, tem valor prognóstico maior.

Alguns estudos avaliaram o SUV_{max} como fator prognóstico de sobrevida.^{73,74} Além disso, vários estudos recentes revelaram que a MTV e o TLG pré-tratamento têm um valor prognóstico na predição de sobrevida no câncer de esôfago submetido a ressecção cirúrgica ou não-operável.^{64-66,73,75-78} No entanto, esses estudos usaram abordagem cirúrgica ou regime neoadjuvante heterogênicos, e nenhum deles avaliou as alterações metabólicas dos linfonodos suspeitos para

acometimento neoplásico. Além disso, esses estudos usaram diferentes pontos de corte (*cutpoint*) para regressão logística para análise de sobrevida. O presente estudo utilizou o ponto de corte de Lausen⁷¹, mais adequado para a análise de sobrevida quando os pacientes foram acompanhados por diferentes intervalos.⁷¹ Com este recurso estatístico, os pontos de corte das variáveis contínuas são maximizados por meio do *maximally selected rank statistics*.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados no contexto de certas limitações. É um estudo retrospectivo de centro único com um tamanho de amostra relativamente pequeno. A não-significância estatística para SUV_{max} e SUV_{AVG} para o tumor primário pode ser explicada pelo baixo poder estatístico estimado para comparação de duas amostras para funções de sobrevida. Para as demais análises, o poder estatístico foi alto (>80%). Estudos prospectivos maiores e controlados são necessários para corroborar o valor preditivo dessas variáveis do PET/TC ¹⁸F-FDG em relação prognóstico no carcinoma esofágico.

Apesar dessas limitações, este é o primeiro estudo a avaliar a relação entre as alterações nas variáveis PET/TC ¹⁸F-FDG do tumor primário e linfonodos durante quimiorradioterapia neoadjuvante usando um regime à base de platina e taxol, seguido de esofagectomia com intenção curativa para câncer, como fatores preditores de SG e RPC.

Existem várias controvérsias sobre a utilidade da imagem PET/TC ¹⁸F-FDG na predição da resposta patológica à terapia neoadjuvante.^{76,79-82} A maioria dos estudos utilizou regimes neoadjuvantes heterogêneos, não avaliou os parâmetros metabólicos dos linfonodos e não forneceram uma abordagem padronizada para a análise dos dados. Assim como Arnett *et al.*⁷⁹, as variáveis metabólicas do PET/TC

^{18}F -FD não foram capazes de prever a resposta patológica a terapia neoadjuvante. Assim, o PET/TC ^{18}F -FDG não foi capaz de identificar os pacientes que se beneficiariam em não serem submetidos aos riscos de esofagectomia, abordagem essa conhecida como “*watch and wait*”.⁷². Por outro lado, os dados PET/TC ^{18}F -FDG podem ser reforçados com outros métodos de diagnóstico, aumentando a acurácia em prever a RPC. No estudo de Molena *et al.*⁸⁴, uma redução do SUVmax superior a 70%, combinada com achados endoscópicos de aparência normal e a ausência de doença residual na biópsia, mostraram uma alta probabilidade de RPC. Neste estudo, no entanto, os linfonodos e os parâmetros volumétricos de PET/TC ^{18}F -FDG não foram avaliados e foram adotados esquemas neoadjuvantes heterogêneos. Futuros estudos são essenciais para determinar quais exames (ou combinação de exames) poderiam prever a resposta patológica completa, permitindo o “*watch and wait*”.

Mesmo não predizendo a RPC, os resultados deste estudo fornecem evidências adicionais para apoiar o uso de parâmetros quantitativos PET/TC ^{18}F -FDG como biomarcadores prognósticos para prever o sucesso da terapia trimodal para o câncer de esôfago. Os resultados do presente estudo demonstraram que, frente às variáveis metabólicas do PET/TC ^{18}F -FDG, o estadiamento clínico tradicional não foi selecionado para o modelo final de regressão de Cox, após ter demonstrado associação do estadiamento clínico com sobrevida na análise univariada. Os dados do PET/TC ^{18}F -FDG, por provavelmente apresentarem algum grau de correlação com o sistema tradicional de estadiamento, foram mais capazes de “estadiar” o paciente, e assim foram selecionados para o modelo final da regressão de Cox.

Nesse contexto, o conhecimento de biomarcadores prognósticos pode ajudar a personalizar o atendimento ao paciente. Afinal, a temática da decisão compartilhada com o paciente, que cada vez mais tem ganhado destaque sob a intitulação de *Shared Decision-Making (SDM)*, nada mais é do que o conhecimento e compartilhamento do mesmo com o paciente, incluindo todas evidências da literatura de riscos e prognóstico.⁸³ No cenário do paciente com carcinoma de esôfago, os riscos relacionados a toxicidade da neoadjuvância, os risco de complicações cirúrgicas, riscos de ressecções não-curativas (com margem patológica comprometida), e o risco de mortalidade perioperatória de 7% devem ser ponderados e julgados conforme experiência clínica e debatidos com paciente para a melhor tomada de decisão (Figura 8). Os biomarcadores prognósticos, assim, se fazem necessários para a determinação e conhecimento das probabilidades e riscos no manejo do paciente.

Figura 8 - Decisão compartilhada (*Shared decision making, SDM*). A SDM se fundamenta na intersecção da medicina baseada em evidências e o uso do conhecimento em riscos e prognóstico; dos valores individuais do paciente; e do julgamento e experiência clínica do médico assistente

O PET/TC ^{18}F -FDG é um método de imagem não invasivo que avalia funcionalmente a atividade metabólica do tumor. Os valores de SUV e dos parâmetros volumétricos fornecem informações importantes sobre o prognóstico do paciente e podem melhorar a seleção do paciente para tratamento cirúrgico. Os médicos podem prever quem responderá favoravelmente à terapia trimodal e personalizar o tratamento e a forma de seguimento de cada paciente. A medicina personalizada é um objetivo da terapia moderna do câncer que visa o tratamento ideal para cada paciente, dependendo das características do tumor e das particularidades e valores de cada indivíduo.

6 CONCLUSÕES

Os parâmetros quantitativos pré-neoadjuvantes do PET/TC ^{18}F -FDG apresentam associação com sobrevida, em pacientes que recebem quimiorradioterapia com regime baseado em platina e taxano. Não são capazes, no entanto, de prever a resposta patológica.

Os parâmetros quantitativos de do PET/TC ^{18}F -FDG são biomarcadores prognósticos que podem predizer sobrevida global, personalizar o tratamento do câncer de esôfago e ajudar pacientes e equipe médica na tomada de decisão compartilhada em relação ao tratamento cirúrgico.

Anexo A - Estadiamento TNM para carcinoma de esôfago. Adaptado de 8 edição do UICC⁶⁷

T	TX	Tumor não pode ser avaliado
	T0	Sem evidência da neoplasia
	Tis	Displasia de alto grau, confinada pela membrana basal
	T1	Tumor invade a lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa
	T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
	T1b	Tumor invade a submucosa
	T2	Tumor invade a muscular própria
	T3	Tumor invade adventícia
	T4	Tumor invade estruturas adjacentes
	T4a	Tumor invade pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio
	T4b	Tumor invade outras estruturas adjacentes, como aorta, corpo vertebral, traqueia
N	NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0	Sem metástases linfonodais regionais
	N1	Metástases em 1-2 linfonodos regionais
	N2	Metástases em 3-6 linfonodos regionais
M	N3	Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais
	M0	Sem metástases a distância
	M1	Metástases a distância

Anexo B - Estadiamento clínico cTNM para CEC e adenocarcinoma de esôfago. Adaptado de 8ª edição do UICC⁶⁷

cTNM			
Carcinoma espinocelular	cT	cN	cM
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
	T3	N0	M0
III	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1
Adenocarcinoma	cT	cN	cM
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3-4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Anexo C - Estadiamento patológico pós terapia neoadjuvante ypTNM para carcinoma de esôfago. Adaptado de 8ª edição do UICC⁶⁷

ypTNM	ypT	ypN	ypM
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T4a	N0	M0
	T3	N1-2	M0
	T0-3	N2	M0
IVA	T4a	N1-2, X	M0
	T4b	N0-2	M0
	T1-4	N3	M0
IVB	T1-4	N0-3	M1

Anexo D - Parecer da Comissão Científica de Ensino e Pesquisa (CCEP) do ICESP - Registro: NP 1492/19

PARECER DE AVALIAÇÃO

Referente à solicitação de execução de estudo "Valor prognóstico da glicólise total de lesões e do volume tumoral metabólico em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal", sob registro NP 1492/19.

Pesquisador Responsável: **Prof. Dr. Ivan Cecconello**

Pesquisador Executante: **Dr. Francisco Tustumi**

APRESENTAÇÃO DO PROJETO

Estudo de coorte retrospectivo que visa avaliar o SUVmax, o MTV (*metabolic tumor volume*) e o TLG (*total lesion glycolysis*) calculados nos exames de PET/CT com 18F-FDG em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal, com radioterapia associada a quimioterapia com platina e taxol, estimando a associação de tais variáveis com os desfechos "taxa de resposta patológica completa", "sobrevida global" e "sobrevida livre de doença". Serão incluídos aproximadamente 149 pacientes.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A AVALIAÇÃO

1. À critério do Pesquisador, coletar assinatura/anuência do Prof. Carlos Alberto Buchpiguel no Formulário do Núcleo de Pesquisa - ICESP.

RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Conforme a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas:

- Antes do início das atividades do projeto, submeter para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMUSP; Compartilhar o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;
- Comunicar o Núcleo de Pesquisa – ICESP e CEP – FMUSP diante de quaisquer alterações no projeto;
- Submeter para apreciação do CEP – FMUSP um relatório de acompanhamento do estudo periodicamente, conforme exigência do Comitê; Compartilhar o relatório e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;
- Ao final do estudo, enviar o relatório final, assim como resultados que se tornaram públicos (artigos, defesa de tese, apresentação em congressos, entre outros) para o CEP – FMUSP; Compartilhar o relatório final, os resultados e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;

Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA

Atenciosamente,

Comissão Científica de Ensino e Pesquisa – CCEP

São Paulo, 15 de maio de 2019.

Versão 3.0 03 de Abril de 2019

Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel: 11 3893 2000 - www.icesp.org.br

Anexo E - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Parecer: 3.407.341

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Valor prognóstico da glicólise total de lesões e do volume tumoral metabólico em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal

Pesquisador: Ivan Cecconello

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15466719.0.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.407.341

Apresentação do Projeto:

Estudo retrospectivo para avaliar o valor prognóstico dos exames pós terapia neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia seguida de esofagectomia (terapia trimodal) que é o tratamento de escolha para a maioria dos carcinomas de esôfago potencialmente curativos. O prognóstico dessa neoplasia pode ser estimado por meio de medida da captação ao exame de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET), como MTV (metabolic tumor volume) e TLG (total lesion glycolysis; TLG), que refletem o volume metabólico e a atividade tumoral, respectivamente.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar o valor prognóstico do SUVmax, do MTV e do TLG calculados nos exames de PET/CT com 18F-FDG realizados tanto antes quanto após o tratamento em pacientes com carcinoma de esôfago submetidos a terapia trimodal, com radioterapia associada a quimioterapia com platina e taxol.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há, uma vez que o estudo é observacional e retrospectivo

Benefícios:

O estudo de variáveis prognósticas obtidas com o PET-CT pode orientar a estratificação dos pacientes de risco, sendo assim, ferramentas que podem complementar e aumentar a acurácia

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 3.407.341

prognóstica do estadiamento clínico.

Assim, o médico pode identificar os pacientes de alto risco para mortalidade e baixa probabilidade de resposta patológica à terapia neoadjuvante, customizando o tratamento destes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de contribuição clínica e bem estruturada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa do TCLE por ser um estudo retrospectivo de avaliação dos prontuários.

Não haverá coleta adicional de sangue ou amostras dos pacientes incluídos no estudo. Os resultados estarão disponíveis para consulta no Serviço de Cirurgia Esôfago do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados na forma de publicações científicas. Os investigadores se responsabilizam por contactar os pacientes que possam se beneficiar de alguma informação adquirida neste estudo. Nenhuma informação ou dado pessoal relacionado aos pacientes será exposto em nenhuma forma de apresentação dos resultados. Assim, os pesquisadores se comprometem a não fornecer nenhum dado relacionado a nome, documentos, telefones, registros pessoais dos pacientes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1358362.pdf	11/06/2019 15:05:11		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	11/06/2019 14:43:31	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
Outros	formularioprojeto.pdf	17/05/2019 17:51:24	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
Outros	CV_Pesq.pdf	17/05/2019 17:21:49	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
Outros	CV_Investigador_responsavel.docx	17/05/2019 17:21:22	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	17/05/2019 17:20:40	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**

Continuação do Parecer: 3.407.341

Ausência	TCLE.pdf	17/05/2019 17:20:40	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.docx	17/05/2019 17:20:15	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
Outros	Compromisso.jpg	17/05/2019 17:19:56	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
Outros	Anonimato.pdf	17/05/2019 17:18:13	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	17/05/2019 17:17:38	FRANCISCO TUSTUMI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 24 de Junho de 2019

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador(a))**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

8 REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Cancer Incidência de câncer no Brasil (BR) [internet]. 2014 [citado 2020 jan 23]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49.
3. Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, Lemmens VE, van Heijningen EB, Aragonés N, van Ballegooijen M, Inadomi JM. Comparing trends in esophageal adenocarcinoma incidence and lifestyle factors between the United States, Spain, and the Netherlands. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):336-43.
4. The National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [internet]. 2020 [citado 2020 nov 27]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/>.
5. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Cecconello I. Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):138-41.
6. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2008;122(5):1118-29.

7. Patel N, Benipal B. Incidence of esophageal cancer in the United States from 2001-2015: a United States cancer statistics analysis of 50 States. *Cureus*. 2018;10(12):e3709.
8. 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 high volume hospital in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(1):44-8.
9. Fan Y, Yuan JM, Wang R, Gao YT, Yu MC. Alcohol, tobacco, and diet in relation to esophageal cancer: the Shanghai Cohort Study. *Nutr Cancer*. 2008;60(3):354-63.
10. Wang QL, Xie SH, Li WT, Lagergren J. Smoking cessation and risk of esophageal cancer by histological type: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(12).
11. Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibáñez M, de la Hera MG, Moreno-Osset E; PANESOES Study Group. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer*. 2008;8:221.
12. Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha JRM, Szachnowicz S, Seguro FC, Bianchi ET, Sallum RAA, Cecconello I. Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017;30(10):1-8.

13. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, Gammon MD, Risch HA, Casson AG, Freedman ND, Chow WH, Wu AH, Bernstein L, Nyrén O, Pandeya N, Whiteman DC, Vaughan TL. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One*. 2014;9(7):e103508.
14. Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Cecconello I, Ribeiro Júnior U. Neutrophil-lymphocyte ratio change after curative gastrectomy for gastric cancer: a subgroup analysis. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;18:eAO4860.
15. Szor DJ, Roncon Dias A, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Cecconello I, Ribeiro U Jr. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients who underwent potentially curative resection for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):851-57.
16. Tustumi F, Takeda FR, Brandão AAGS, Sallum RAA, Ribeiro Junior U, Cecconello I. Lymphocyte count and platelet volume predicts postoperative complications in esophagectomy for cancer: a cohort study. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):377-85.
17. Tustumi F, Takeda FR, Viyuela MS, da Cruz Junior JB, Brandão AAGS, Sallum RAA, Ribeiro Junior U, Cecconello I. The value of cellular components of blood in the setting of trimodal therapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2020;121(5):784-94.

18. Pereira MA, Ramos MFKP, Dias AR, Cardili L, Ribeiro RRE, Charruf AZ, de Castria TB, Zilberstein B, Ceconello I, Avancini Ferreira Alves V, Ribeiro U Jr, de Mello ES. Lymph node regression after neoadjuvant chemotherapy: A predictor of survival in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2020;121(5):795-803.
19. Pereira MA, Ramos MFKP, Faraj SF, Dias AR, Yagi OK, Zilberstein B, Ceconello I, Alves VAF, de Mello ES, Ribeiro U Jr. Clinicopathological and prognostic features of Epstein-Barr virus infection, microsatellite instability, and PD-L1 expression in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):829-39.
20. Marco MO, Bernardo WM, Tustumi F, Brunaldi VO, Resende RH, Matsubayashi CO, Baba E, Chaves DM, De Moura E. Prognostic factors for esd of early gastric cancers: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2020.
21. Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Oliveira RJ, Ribeiro U Jr, Zilberstein B, Ceconello I. Prediction scores for complication and recurrence after multivisceral resection in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jan 11. pii: S0748-7983(20)30018-4.
22. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Sallum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Evaluation of lymphatic spread, visceral metastasis and tumoral local invasion in esophageal carcinomas. *Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(4):215-17.
23. Takeda FR, Viyuela MS, da Cruz Junior JB, Tustumi T, Braghiroli OFM, Nobre KEL, Ribeiro Junior U, Sallum RAA, Ceconello I. Variables Associated to Pathologic Complete Response, Overall survival and disease-free survival in the neoadjuvant setting for esophageal cancer: a retrospective cohort analysis. *Int Surg*. 2018;103(3-4):214-21.

24. Takeda FR, Tustumi F, de Almeida Obregon C, Yogolare GG, Navarro YP, Segatelli V, Sallum RAA, Junior UR, Cecconello I. Prognostic value of tumor regression grade based on ryan score in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1241-47.
25. Takeda FR, Tustumi F, Cecconello I. ASO Author reflections: evaluation of tumor regression after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma-how to do it? *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1248-49.
26. Ji WH, Jiang YH, Ji YL, Li B, Mao WM. Prechemotherapy neutrophil : lymphocyte ratio is superior to the platelet : lymphocyte ratio as a prognostic indicator for locally advanced esophageal squamous cell cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Dis Esophagus*. 2016;29(5):403-11.
27. Urabe M, Yamashita H, Seto Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts disease-specific survival in patients with resectable gastroesophageal junction and gastric cancer. *Ann Surg*. 2017;266(6):e76-e77.
28. Wang Y, Liu JF. A retrospective study on the prognostic value of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio in patients with primary small-cell carcinoma of the esophagus. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2453-459.
29. Samson P, Puri V, Robinson C, Lockhart C, Carpenter D, Broderick S, Kreisel D, Krupnick AS, Patterson GA, Meyers B, Crabtree T. Clinical T2N0 esophageal cancer: identifying pretreatment characteristics associated with pathologic upstaging and the potential role for induction therapy. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2102-11.

30. Krupnick AS, Patterson GA, Meyers B, Crabtree T. Clinical T2N0 Esophageal cancer: identifying pretreatment characteristics associated with pathologic upstaging and the potential role for induction therapy. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(6):2102-11.
31. Duan XF, Tang P, Yu ZT. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: an in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med.* 2014;11(3):191-201.
32. Deng J, Wang C, Xiang M, Liu F, Liu Y, Zhao K. Meta-analysis of postoperative efficacy in patients receiving chemoradiotherapy followed by surgery for resectable esophageal carcinoma. *Diagn Pathol.* 2014;9:151.
33. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with metaanalysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3149-58.
34. Wang DB, Zhang X, Han HL, Xu YJ, Sun DQ, Shi ZL. Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3226-33.
35. Wijnhoven BP, van Lanschot JJ, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a review of meta-analyses. *World J Surg.* 2009;33(12):2606-14.

36. Greer SE, Goodney PP, Sutton JE, Birkmeyer JD. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Surgery*. 2005;137(2):172-7.
37. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, Falchi AM, Craxì A, Cammà C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004;53(7):925-30.
38. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(7):754-61.
39. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg*. 2003;185(6):538-43.
40. Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Beal H, Théreaux J, Gagnière J, Lebreton G, Brigand C, Meunier B, Collet D, Mariette C; FREGAT working group – FRENCH – AFC. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer*. 2016;56:59-68.
41. Mota FC, Cecconello I, Takeda FR, Tustumi F, Sallum RAA, Bernardo WM. Neoadjuvant therapy or upfront surgery? A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):176-81.

42. Wu Z, Zhao J, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, Ma B, Wang Z. Prognostic value of pretreatment standardized uptake value of F-18-fluorodeoxyglucose PET in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):275.
43. Singh I, Bikas A, Garcia CA, Desale S, Wartofsky L, Burman KD. (18)F-FDG-PET SUV as a prognostic marker of increasing size in thyroid cancer tumors. *Endocr Pract*. 2017;23(2):182-89.
44. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, Ajani JA, Kocha W, Minsky BD, Roth JA, Willett CG; Radiation Therapy Oncology Group; USA Intergroup. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3719-25.
45. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5062-7.
46. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.

47. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-21.
48. Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K, Fukuda H. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):68-74.
49. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, Crellin A, Grabsch HI, Langer R, Pritchard S, Okines A, Krysztopik R, Coxon F, Thompson J, Falk S, Robb C, Stenning S, Langley RE. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1249-60.

-
50. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegeler W, Pohl M, Stoecklacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Löhr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaeel W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-57.
51. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1996;335(7):462-7. Erratum in: *N Engl J Med*. 1999;341(5):384.
52. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiet E, Manton G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997;337(3):161-7.

-
53. Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW; Trans-Tasman Radiation Oncology Group; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(9):659-68.
54. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sagen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
55. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. *Semin Oncol.* 2004;31(4):530-41.
56. Chin BB, Chang PP. Gastrointestinal malignancies evaluated with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(1):3-21.
57. Chan SC, Chang JT, Lin CY, Ng SH, Wang HM, Liao CT, Chang CJ, Lin SY, Yen TC. Clinical utility of 18F-FDG PET parameters in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: predictive role for different survival endpoints and impact on prognostic stratification. *Nucl Med Commun.* 2011; 32(11): 989-96.

-
58. Diao W, Tian F, Jia Z. The prognostic value of SUV(max) measuring on primary lesion and ALN by (18)F-FDG PET or PET/CT in patients with breast cancer. *Eur J Radiol.* 2018;105:1-7.
 59. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010;31(6):496-505.
 60. Lee HY, Hyun SH, Lee KS, Kim BT, Kim J, Shim YM, Ahn MJ, Kim TS, Yi CA, Chung MJ. Volume-based parameter of 18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(10): 2787-94.
 61. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB, Kim JW. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1966-72.
 62. Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. *J Nucl Med.* 2012;53(5):709-15.
 63. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon CA, Kampalath R, Shih MC, Shimada N, Chen S, Salgia R, Appelbaum DE, Suzuki K, Chen CT, Pu Y. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(1): 27-38

-
64. Hofheinz F, Li Y, Steffen IG, Lin Q, Lili C, Hua W, van den Hoff J, Zschaek S. Confirmation of the prognostic value of pretherapeutic tumor SUR and MTV in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(7):1485-94.
 65. Elimova E, Wang X, Etchebehere E, Shiozaki H, Shimodaira Y, Wadhwa R, Planjery V, Charalampakis N, Blum MA, Hofstetter W, Lee JH, Weston BR, Bhutani MS, Rogers JE, Maru D, Skinner HD, Macapinlac HA, Ajani JA. 18-fluorodeoxy-glucose positron emission computed tomography as predictive of response after chemoradiation in oesophageal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2545-52.
 66. Hong JH, Kim HH, Han EJ, Byun JH, Jang HS, Choi EK, Kang JH, Yoo IeR. Total lesion glycolysis using ^{18}F -FDG PET/CT as a prognostic factor for locally advanced esophageal cancer. *J Korean Med Sci*. 2016;31(1):39-46.
 67. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):119-30.
 68. Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
 69. Hosmer DWE, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2a. ed. New York: Wiley; 2000.
 70. Kleinbaum DG. Survival analysis: a self-learning text. 1a. ed. New York: Springer; 1996.

-
71. Lausen B, Schumacher M. Maximally selected rank statistics. *Biometrics*. 1992;48(1):73-85.
 72. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7.
 73. Hatt M, Visvikis D, Albarghach NM, Tixier F, Pradier O, Cheze-le Rest C. Prognostic value of 18F-FDG PET image-based parameters in oesophageal cancer and impact of tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(7):1191-202.
 74. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, Lee JY, Lee KH, Kim BT. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):115-22.
 75. Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Stadelmann T, Schmollack J, Jentsch C, Löck S, Kotzerke J, Baumann M, van den Hoff J. Prognostic Value of Pretherapeutic Tumor-to-Blood Standardized Uptake Ratio in Patients with Esophageal Carcinoma. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1150-6.
 76. Jayachandran P, Pai RK, Quon A, Graves E, Krakow TE, La T, Loo BW Jr, Koong AC, Chang DT. Postchemoradiotherapy positron emission tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):471-7.

-
77. Lemarignier C, Di Fiore F, Marre C, Hapdey S, Modzelewski R, Gouel P, Michel P, Dubray B, Vera P. Pretreatment metabolic tumour volume is predictive of disease-free survival and overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2008-16.
78. Li Y, Lin Q, Luo Z, Zhao L, Zhu L, Sun L, Wu H. Value of sequential 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) in prediction of the overall survival of esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):10947-55.
79. Arnett ALH, Merrell KW, Macintosh EM, James SE, Nathan MA, Shen KR, Ravi K, Neben Wittich MA, Haddock MG, Hallemeier CL. Utility of (18)F-FDG PET for Predicting Histopathologic Response in Esophageal Carcinoma following Chemoradiation. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):121-28.
80. Wieder HA, Brücher BL, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, Schwaiger M, Fink U, Siewert JR, Stein HJ, Weber WA. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):900-8.
81. Ott K, Weber WA, Lordick F, Becker K, Busch R, Herrmann K, Wieder H, Fink U, Schwaiger M, Siewert JR. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4692-8.

82. Schmidt M, Bollschweiler E, Dietlein M, Mönig SP, Kobe C, Vallböhmer D, Eschner W, Hölscher A, Schicha H. Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):735-44.
83. Hoffmann TC, Del Mar CB. Shared decision making: what do clinicians need to know and why should they bother? *Med J Aust*. 2014;201(9):513-4.
84. Molena D, Sun HH, Badr AS, Mungo B, Sarkaria IS, Adusumilli PS, Bains MS, Rusch VW, Ilson DH, Rizk NP. Clinical tools do not predict pathological complete response in patients with esophageal squamous cell cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Dis Esophagus*. 2014;27(4):355-9.