



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer**  
**Coordenação de Ensino**  
**Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em**  
**PET/CT em Oncologia e Terapias Radionuclídicas**

**DENISE DA SILVEIRA LOBO**

**PONTOS FORTES E FRACOS DO EXAME PET/CT COM**  
**<sup>18</sup>FDG NA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO NEOADJUVANTE**  
**DO CÂNCER DE ESÔFAGO DISTAL: DISCUSSÃO DE CASOS**

**Rio de Janeiro**  
**Agosto 2022**

**DENISE DA SILVEIRA LOBO**

**PONTOS FORTES E FRACOS DO EXAME PET/CT COM  
<sup>18</sup>FDG NA AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO NEOADJUVANTE  
DO CÂNCER DE ESÔFAGO DISTAL: DISCUSSÃO DE CASOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento Fellow em PET/CT em Oncologia e Terapias Radionuclídicas.

Orientador: Prof. Dr. Michel P. Carneiro

Revisão: Prof. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

Agosto 2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

P667p Lobo, Denise S.

Pontos Fortes e Fracos do Exame de PET/CT com <sup>18</sup>FDG na Avaliação do Tratamento Neoadjuvante no Câncer de Esôfago Distal: Discussão de Casos / Denise S. Lobo. - Rio de Janeiro, 2022.

37f. : il. color.

Monografia (Aperfeiçoamento Fellow em PET/CT e Terapias Radionuclídicas) – Instituto Nacional de Câncer, 2022.

Orientador: Michel P. Carneiro

1. Câncer de esôfago. 2. Tomografia por Emissão de Pósitrons combinada com tomografia computadorizada. 3. Terapia Neoadjuvante. I. Carneiro, Michel P. (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer. III. Pontos Fortes e Fracos do Exame de PET/CT com <sup>18</sup>FDG na Avaliação do Tratamento Neoadjuvante no Câncer de Esôfago Distal: Discussão de Casos.

CDD 616.99449

**DENISE DA SILVEIRA LOBO**

**PONTOS FORTES E FRACOS DO EXAME PET/CT COM <sup>18</sup>FDG NA  
AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE  
ESÔFAGO DISTAL: DISCUSSÃO DE CASOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer  
como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento Fellow em  
PET/CT em Oncologia e Terapias Radionuclídicas.

Aprovado em: 19 de agosto de 2022.

Banca examinadora:

Michel Pontes Carneiro

Orientador/Avaliador

Rio de Janeiro

Agosto 2022

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo expressar a minha mais profunda gratidão ao meu orientador médico nuclear, Dr. Michel Pontes Carneiro, que permitiu discussões multidisciplinares institucional, com a participação do Serviço de Medicina Nuclear no protocolo de pesquisa, denominado “Quimera”. Sua orientação foi responsável pelo mérito deste estudo e absolutamente fundamental para a minha formação.

Agradeço ao físico e especialista em física médica, Dr. Jorge Wagner, cujas aulas e discussões tanto aprofundaram o meu conhecimento.

Destaco em especial a Dra. Carolina Perez, Dra. Renata Felix, Dr. Luiz Machado Neto, Dra. Marilak Loureiro, Dr. Daniel Bulzico e Dra. Rossana Corbo, que muito colaboraram para a minha formação nesta especialização.

Aos chefes do nosso Serviço de Medicina Nuclear no Hospital INCA-I, Priscilla Brunelli Pujatti e Eduardo Rodrigues de Oliveira, que me acolheram neste serviço e me encorajaram para me aprimorar nesta especialização.

À querida professora, Dra. Shirley Burburan, agradeço pela orientação na redação e na edição deste trabalho.

## RESUMO

LOBO, Denise S. **Pontos Fortes e Fracos do Exame PET/CT com <sup>18</sup>FDG na Avaliação do tratamento Neoadjuvante do Câncer de Esôfago Distal: Discussão de Casos.** Monografia. (Aperfeiçoamento Fellow em PET/CT em Oncologia e Terapias Radionuclídicas) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2022.

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) reafirma o seu propósito em fortalecer a vigilância do câncer no Brasil, tendo estimado para cada ano trienal, aumento progressivo do número de casos novos para o câncer de esôfago do triênio. Desta maneira, um protocolo de pesquisa, denominado “Quimera”, foi direcionado para investigar os benefícios adicionais do tratamento neoadjuvante para os pacientes com câncer de esôfago distal potencialmente ressecável, matriculados nesta instituição. O regime da neoadjuvância no protocolo “Quimera” consistiu inicialmente de dois ciclos de quimioterapia de indução com carboplatina e paclitaxel, seguindo com este mesmo esquema quimioterápico e radioterapia concomitante. A tomografia por emissão de pósitrons integrada à TC de baixa dose (PET/CT) com fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (<sup>18</sup>FDG) desempenhou um papel crucial na triagem dos pacientes com os critérios de inclusão estabelecidos no protocolo “Quimera”. O presente trabalho, avalia a resposta metabólica do tumor, baseada no processamento sequencial das imagens durante as etapas do regime neoadjuvante instituído (pré-operatório). Neste contexto, selecionamos dois pacientes do protocolo “Quimera”, diagnosticados com carcinoma de células escamosas (CEC) e adenocarcinoma (AdenoCA) moderadamente diferenciados, localizados no esôfago distal, respectivamente. Estes tipos histopatológicos mais prevalentes apresentam hipermetabolismo glicolítico correlacionado à alta taxa de proliferação celular e agressividade. O ponto forte do exame PET/CT com <sup>18</sup>FDG demonstrou ser uma ferramenta suplementar, não somente para a exclusão de metástases à distância, como também, para o monitoramento ao longo das etapas da neoadjuvância, e, para a seleção dos pacientes respondedores e não-respondedores metabólicos para a cirurgia curativa, notadamente no diagnóstico de CEC. O ponto fraco a destacar refere-se ao estadiamento nodal (N), pois a avaliação, baseada em PET/CT <sup>18</sup>FDG, dos linfonodos regionais para a ressecção em bloco, é dependente da distância entre as cadeias nodais regionais com hipercaptação do radiotraçador e os órgãos situados na vizinhança do longo trato gastroesofágico, como o coração e o estômago, com distribuição glicolítica metabólica fisiológica.

Palavras-chave: câncer de esôfago; neoplasias esofágicas, tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada, terapia neoadjuvante.

## ABSTRACT

LOBO, Denise S. **Strengths and Weaknesses of  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT in Distal Esophageal Cancer Neoadjuvant Treatment Evaluation: Case Discussion.** Monograph. (Fellow in PET/CT in Oncology and Targeted Radionuclide Therapies) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2022.

The Brazilian National Cancer Institute (INCA) reaffirms its purpose of strengthening cancer surveillance in Brazil, having estimated progressive increase in the number of new cases of esophageal cancer for each triennial year. In this way, a research protocol, called “Quimera”, aimed to investigate the additional benefits of preoperative chemoradiotherapy (neoadjuvant treatment) for patients with esophageal cancer considered for curative resection surgery, enrolled in this institution. The neoadjuvant therapy regimen of the “Chimera” protocol initially consisted of induction chemotherapy with carboplatin and paclitaxel, followed by the same chemotherapy scheme and concomitant radiotherapy. The low-dose CT-integrated positron emission tomography (PET/CT) with fluoride-18-labeled fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) played a major role in screening patients with inclusion criteria for the “Chimera” protocol. The present study evaluates the neoplastic metabolic response based in sequential  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT imaging during early induction and continued chemoradiotherapy. In this context, we selected two patients included in the “Chimera” protocol, diagnosed with moderately differentiated squamous cell carcinoma (SCC) and adenocarcinoma (AdenoCA) located in the distal esophagus, respectively. These most prevalent histopathological types presented glycolytic hypermetabolism correlated with high cell proliferation and aggressiveness. The strengths of the  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT scan proved to be not only a supplementary tool for the exclusion of patients with distant metastases, but also, for monitoring throughout the stages of neoadjuvant regimen for the selection of metabolic responders and non-responders, particularly in the case report diagnosed with SCC. The weakness refers to the lymph node staging. The assessment of the regional lymph nodes stations for *en bloc* resection, based on  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT, is dependent on the distance between these regional hypermetabolic lymph nodes and the neighboring gastroesophageal organs, as the heart and the stomach, with physiological hypermetabolism distribution.

Keywords: esophageal cancer; esophageal neoplasms, neoadjuvant therapy, positron emission tomography computed tomography.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Medida do Valor de Referência no Mediastino	9
Figura 2 — Medida do Valor de Referência no Fígado	9
Figura 3 — Cortes coronal e sagital do exame pré-tratamento ( <i>baseline</i> ) do paciente 1	17
Figura 4 — Corte axial do exame pré-tratamento ( <i>baseline</i> ) do paciente 1	18
Figura 5 — Cortes coronal e axial do exame pós-QI do paciente 1	19
Figura 6 — Cortes axiais comparativos dos três exames seriados do paciente 1	20
Figura 7 — Cortes axiais comparativos dos exames seriados do paciente 2	21
Figura 8 — Persistência do achado nodal nos exames seriados do paciente 2	22



## LISTA DE ABREVIATURAS

PET	Tomografia por emissão de pósitrons
FDG	Fluordesoxiglicose
<sup>18</sup> FDG	FDG marcada com o radiotraçador flúor-18
SUVmax	Valor-padrão máximo de captação do radiotraçador
VOI	Volume de interesse representativo da doença
CEC	Carcinoma espinocelular
AdenoCA	Adenocarcinoma
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
QI	Quimioterapia de indução
QC	Quimioterapia continuada
RT	Radioterapia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>5</b>
2.1	<i>EQUIPAMENTO PET/CT</i> .....	5
2.2	<i>AQUISIÇÃO DAS IMAGENS COM PET/CT <sup>18</sup>FDG</i> .....	5
2.3	<i>MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA METABÓLICA</i> .....	6
<b>3</b>	<b>ORIENTAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO EXAME</b> .....	<b>12</b>
3.1	<i>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE</i> .....	12
3.2	<i>PREPARO PARA O EXAME</i> .....	12
3.3	<i>DIETA POBRE EM CARBOIDRATOS</i> .....	13
3.4	<i>ANAMNESE DIRIGIDA</i> .....	14
<b>4</b>	<b>RELATO DOS CASOS E MONITORAMENTO DA RESPOSTA</b> .....	<b>15</b>
4.1	<i>PACIENTE 1</i> .....	15
4.2	<i>PACIENTE 2</i> .....	15
4.3	<i>MONITORAMENTO DA RESPOSTA METABÓLICA</i> .....	16
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
5.1	<i>AVALIAÇÃO DOS EXAMES SERIADOS DE PE/CT <sup>18</sup>FDG</i> .....	17
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>23</b>
6.1	<i>PACIENTE 1</i> .....	23
6.2	<i>PACIENTE 2</i> .....	24
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer do esôfago acomete o longo órgão do sistema digestório, parte do trato gastrointestinal, com predominância de dois tipos histológicos, responsáveis por mais de 90% dos casos, o carcinoma epidermoide escamoso, também denominado carcinoma espinocelular ou carcinoma de células escamosa (CEC), e o adenocarcinoma (AdenoCA). Carcinomas primários do esôfago na junção esofagogástrica (JEG) são na maior parte AdenoCA relacionado ao refluxo gastroesofágico, podendo envolver a cárdia. Diante da difícil caracterização dos limites entre os carcinomas primários do esôfago e do estômago, determinou-se como referência o epicentro do tumor, se este estiver em mais de 2 cm abaixo da JEG, então a origem do tumor passa a ser considerada gástrica (AKIN *et al.*, 2020).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) reafirma o seu propósito em fortalecer a vigilância de câncer no Brasil, tendo estimado o número de casos novos para o câncer de esôfago: 8.690 casos em homens e 2.700 casos em mulheres, para cada ano do triênio 2020-2022. O Programa Nacional de Controle do Tabagismo, articulado pelo Ministério da Saúde, por meio do INCA, se destaca na prevenção do câncer do esôfago e na conscientização da morbimortalidade relacionada à doença, apontando o principal fator de risco, o tabagismo, assim como, fatores associados ao tabagismo, como o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e a obesidade (INCA, 2019).

Não existem testes de triagem. Os pacientes com suspeita de câncer esofágico devem ser submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) com múltiplas biópsias. A esofagectomia permanece como o principal pilar do tratamento curativo do câncer de esôfago. Entretanto, o procedimento é complexo e está associado a risco considerável de desenvolvimento de complicações pós-operatórias, além de possuir a mais alta taxa de mortalidade dentre todas as intervenções gastrointestinais eletivas (BIRKMEYER *et al.*, 2002).

O diagnóstico por imagem necessita de uma abordagem multimodalidade para um estadiamento TNM mais acurado e melhor definição da estratégia terapêutica (cirurgia; tratamento neoadjuvante à cirurgia; quimio e/ou radioterapias definitivas; tratamento paliativo). Os métodos de imagem mais amplamente utilizados são: a ultrassonografia endoscópica (EUS), a tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve, a tomografia por emissão de pósitrons integrada à TC (PET/CT) e a

broncoscopia, sempre que houver suspeita de fístula esôfago-brônquica. O Ministério da Saúde (MS), através da portaria nº 1.439 de 16 de dezembro de 2014, aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago e ressalta que “esta dificuldade se dá pela variabilidade de apresentações e prognóstico deste grupo de tumores, o que dificulta a padronização da avaliação da acurácia do teste nos estudos disponíveis” (MS, 2014).

A tomografia por emissão de pósitrons integrada à TC de baixa dose (PET/CT) com fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (<sup>18</sup>FDG) desempenha um papel crucial para determinar a extensão da disseminação do tumor, pois os tipos celulares CEC e AdenoCA de esôfago apresentam altas taxas de metabolismo glicolítico correlacionadas à agressividade. Estas células malignas geralmente geram metástases à distância (estadiamento M) para o pulmão e o fígado e, algumas vezes, osso, coração, cérebro, glândulas adrenais, rins e retroperitônio. A disseminação via linfática (estadiamento N) ocorre em direção longitudinal à parede esofágica, incluindo qualquer cadeia paraesofágica desde as cadeias cervicais e supraclaviculares, mediastinais e infradiafragmáticas até as cadeias celíacas. Segundo a sétima edição do Manual de Estadiamento do Câncer da “American Joint Committee on Cancer” (AJCC), o estadiamento N do câncer de esôfago e da JEG segue baseado no número de linfonodos acometidos: N0 (ausência de linfonodos positivos); N1 (1 ou 2 linfonodos positivos); N2 (3 a 6 linfonodos positivos) e N3 (7 ou mais linfonodos positivos), e não mais depende da localização: cervical, torácica superior, média ou inferior (EDGE & COMPTON, 2010; SOBIN & COMPTON, 2010).

Metástases linfonodais adjacentes ao tumor primário podem ser inseparáveis cirurgicamente do tumor. Critérios de inclusão de pacientes para a ressecção em bloco do tumor envolvendo a JEG podem incluir achados de implantes secundários nodais nas cadeias loco regionais: paracardial, gástrica esquerda, hepática comum proximal, esplênica proximal e tronco celíaco. (COLA *et al.*, 2017).

PET/CT com <sup>18</sup>FDG demonstrou detectar metástases não individualizadas em TC de tórax, abdome e pelve em 15-20% dos casos de câncer de esôfago primário (IMDAHL *et al.*, 2004; KATO *et al.*, 2005). Ressalta-se que a Agência Nacional de Saúde Suplementar no Brasil (ANS) - Resolução Normativa nº 428, de 2017 – segundo parecer em vigor de 02/01/2018, determinou a cobertura obrigatória de PET/CT Oncológico para pacientes portadores de câncer de esôfago “localmente avançado” para a detecção de metástase à distância, quando outros exames de

imagem não foram suficientemente esclarecedores. A maioria dos pacientes com carcinoma de esôfago em nosso meio apresenta-se com doença localmente avançada ao diagnóstico (ANS, 2017).

Mesmo com o resultado negativo do PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento, excluindo metástases à distância (Estadiamento M0), confirmado por diversos exames de imagem, selecionando pacientes para a cirurgia curativa com técnicas avançadas, por vídeo esofagectomia laparoscópica e robótica, os resultados do tratamento cirúrgico exclusivo isolado demonstraram limitação na sobrevida global média em cerca de 24 meses. O estudo “CROSS trial” publicado por van Hagen *et al.* em 2012, foi pioneiro na avaliação do tratamento neoadjuvante no câncer de esôfago e na transição esofagogástrica. O resultado deste estudo demonstrou que a sobrevida global média no grupo submetido à neoadjuvância dobrou em relação ao grupo tratado com cirurgia isolada (diferença estatisticamente significativa). Os autores concluíram que o tratamento neoadjuvante com quimio e radioterapia nos pacientes com tumores potencialmente curáveis cirurgicamente foi capaz de melhorar a sobrevida global destes pacientes (VAN HAGEN *et al.*, 2012; TERCIOTI-JUNIOR *et al.*, 2013).

Ainda, o estudo “CROSS trial” tem sido usado em nossa instituição como referência para o tratamento neoadjuvante dos pacientes com câncer de esôfago distal. Desta maneira, um protocolo de pesquisa foi implementado no INCA para investigar os benefícios adicionais de um regime de quimioterapia e radioterapia pré-operatórias para os pacientes com câncer de esôfago matriculados nesta instituição. Este protocolo denominado “Quimera” integra uma equipe multidisciplinar, abrangendo a oncologia clínica e cirúrgica, oncopatologia, radiologia e radiologia intervencionista, radioterapia e o serviço de medicina nuclear do INCA.

O presente trabalho pretende extrair dois relatos de casos de pacientes incluídos no protocolo “Quimera”, diagnosticados respectivamente com CEC e AdenoCA moderadamente diferenciados, localizados na JEG. Os referidos pacientes, selecionados para a avaliação e discussão dos resultados baseados nos exames de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG de seguimento, foram submetidos a um regime de tratamento neoadjuvante e submetidos à ressecção radical. O regime durante a neoadjuvância do protocolo “Quimera” consiste inicialmente de dois ciclos de quimioterapia de indução (QI) com carboplatina e paclitaxel, seguindo com o mesmo esquema de quimioterapia continuada (QC), com carboplatina e paclitaxel, e radioterapia (RT) concomitante. O objetivo da seleção destes dois pacientes,

obedecendo os critérios de inclusão do protocolo “Quimera”, com os tipos histológicos mais prevalentes do câncer esofágico, é ressaltar pontos fortes e fracos do monitoramento da resposta metabólica tumoral, durante o tratamento neoadjuvante, baseado em PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG. O protocolo estabelece como critérios de inclusão, pacientes de nossa instituição que apresentaram estadiamento M0, segundo a sétima edição da AJCC 2010 (EDGE & COMPTON, 2010). Destaca-se, obrigatoriamente neste protocolo, a confirmação suplementar com PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento (PET/CT oncológico de triagem ou PET/CT *baseline*) para a exclusão de metástases à distância. O monitoramento da resposta metabólica, durante o tratamento neoadjuvante, estabelece exames seriados de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG realizados após a QI e após a QI + QC + RT (pré-operatória), comparados ao exame PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento (*baseline*).

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 EQUIPAMENTO PET/CT

O equipamento utilizado foi o Philips com sistema PET de tempo de vôo (*Time-of-Flight*) e TC *multi-slice* de 64 canais. O aparelho foi calibrado para medições semiquantitativas relativas à avaliação da resposta metabólica ao tratamento instituído. O protocolo PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG foi realizado de acordo com as diretrizes determinadas pelas Sociedades de Medicina Nuclear, e incluiu TCs com cortes de no máximo 3 mm de espessura, estendendo-se do vértex até o terço médio das coxas.

### 2.2 AQUISIÇÃO DAS IMAGENS COM PET/CT $^{18}\text{F}$ FDG

Imagens tomográficas padrão, do vértex até o terço proximal das coxas, foram adquiridas em aparelho híbrido PET/CT, 60 minutos  $\pm$  10 minutos após a administração intravenosa do radiofármaco (0,12 mCi/Kg de  $^{18}\text{F}$ FDG). O valor do intervalo de tempo entre a injeção do radiofármaco e o início da aquisição da imagem variou entre 50 e 90 minutos no máximo. Durante este período, o paciente permaneceu em repouso para evitar captação fisiológica muscular, e sem falar, para evitar captação fisiológica em cordas vocais, assim como, manter-se aquecido para minimizar captação em gordura marrom, pois estas dificultam a interpretação da imagem, podendo levar a resultados falso-positivos. Este intervalo de tempo de repouso deve ser padronizado pela instituição para a comparação em estudos seriados. O paciente deve esvaziar a bexiga e retirar os objetos metálicos da roupa antes de adquirir as imagens.

Imagens sequenciais de tomografia computadorizada (CT *multislice* de 16 canais) foram adquiridas para correção de atenuação e correlação anatômica, sem a administração de meio de contraste venoso. A utilização de contraste endovenoso foi considerada no paciente não alérgico à iodo, com jejum de no mínimo 4 horas, com boa função renal para melhor a visualização de vasos e melhor precisão anatômica. A administração oral de 1-2 copos d'água imediatamente antes da aquisição das imagens pode ser considerada, para a distensão do estômago e melhor visualização de lesões gástricas suspeitas.

Para a aquisição da imagem padrão, tendo como área de interesse a região do tórax e abdome total, o paciente deve permanecer com os braços elevados acima da cabeça, para evitar artefatos no tórax e abdome devido ao local da injeção do radiotraçador no braço ou mão. Se a área de interesse for a região de cabeça e pescoço, como por exemplo no câncer do esôfago alto e melhor localização de linfonodos cervicais secundários, então, deve-se adquirir uma imagem dedicada complementar com os braços abaixados, com a qualidade de imagem ótima dessa região. As imagens são revisadas nos planos transaxial, coronal e sagital e a análise semiquantitativa.

### **2.3 MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA METABÓLICA DURANTE A NEOADJUVÂNCIA**

PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG revela a fusão da imagem funcional do hipermetabolismo glicolítico celular com a imagem anatômica para a localização do tumor com diagnóstico histopatológico confirmado por EDA com biópsia, do envolvimento secundário nodal e à distância (PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento ou de triagem ou *baseline*). PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG possui alta sensibilidade para avaliar a resposta metabólica do sítio neoplásico primário e dos implantes secundários, ao tratamento neoadjuvante no carcinoma esofágico (CHIRIEAC *et al.*, 2005), sendo comparáveis às análises visual e semiquantitativa de seguimento: pré-tratamento, durante e ao final da neoadjuvância.

No presente estudo, o critério de inclusão M0 do protocolo “Quimera” permitiu a avaliação suplementar com PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG para a triagem (PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento neoadjuvante). No presente estudo, realizamos as análises visual e semiquantitativa para a avaliação da resposta metabólica do tumor ao tratamento neoadjuvante, após a QI e após a QI + QC + RT (pré-cirúrgico). A medida semiquantitativa, relativa ao grau de avidéz das células tumorais pelo  $^{18}\text{F}$ FDG, considerada para a discussão dos casos do presente estudo, foi baseada no valor-padrão máximo de captação do radiotraçador (“Maximum Standard Uptake Value” abreviado em inglês SUVmax), presente em um único voxel contido em um volume de interesse (VOI), representativo da doença.

Dado o radiotraçador FDG, o valor SUVmax, delimitado em um VOI representativo da doença, correlaciona a taxa do metabolismo glicolítico na lesão



com a taxa de proliferação das células neoplásicas. Esta pode ser comparada antes, durante indução e ao término do tratamento neoadjuvante, dada uma distribuição uniforme dos valores de referência do mediastino e do fígado entre estes exames seriados. Para tal, o critério de Deauville ou escore de Deauville (DS= “Deauville Score”) foi proposto ser aplicado visualmente, com a avaliação adicional semiquantitativa baseada nos valores de SUVmax representativos da doença e comparativos aos valores SUVmax de referência do mediastino e do fígado.

O critério de Deauville surgiu durante a discussão de resultados dos ensaios clínicos no Primeiro Seminário Internacional em PET/CT ínterim em Linfoma, em abril 2009, na cidade de Deauville, na França (BARRINGTON & KLUGE, 2017). Nesta reunião, foi reconhecida a necessidade de padronização do metabolismo glicolítico da lesão Inter observadores, garantindo melhor reprodutibilidade para a avaliação de resposta metabólica guiada pelo exame PET/CT  $^{18}\text{FDG}$ . A implementação de uma análise semiquantitativa estaria menos sujeita a erros de interpretação avaliador-dependente e erros devido a variação da relação alvo/não-alvo. A simples análise visual não infere variáveis dependentes básicas e inerentes, como a dose residual na seringa, o decaimento radioativo e a massa do paciente.

O valor SUV máximo (SUVmax) representa um índice de atividade metabólica máxima tumoral relativo à região acometida em questão, assumindo-se que o  $^{18}\text{FDG}$  (radiotraçador em questão) injetado alcançou distribuição fisiológica uniforme por todo o corpo do paciente durante o período de hidratação e repouso. A maioria dos estudos usam o SUV máximo (maior número de publicações), demonstrando alta reprodutibilidade entre observadores.

O SUVmax representa o melhor parâmetro para avaliar o tratamento, principalmente quando há um decréscimo do tamanho da lesão ou pequenas lesões residuais, pois é o menos afetado pelo efeito de volume parcial. No entanto, SUV máximo é afetado por ruído em voxel único/individual e pode gerar incertezas, principalmente no caso de distribuição heterogênea da atividade metabólica do tumor, com maior dispersão e variância do valor, como no caso da presença de necrose tumoral, entre outros.

O valor-padrão de captação do radiotraçador (SUV) é determinado por software especial capaz de delinear um volume de interesse (VOI) na imagem adquirida pelo aparelho PET scanner. Este valor determinado por software especial representa o valor normalizado da captação do radiotraçador por unidade de

volume no VOI, delineando o tumor, é medido pelo PET scanner devidamente calibrado. Pode ser representado segundo a equação:

$$\text{SUV} = [1/\text{FN}] \times a'$$

Onde:

$/$  = divisão.

$\times$  = multiplicação.

$a'$  = atividade do radiotraçador por unidade de volume [KBq/mL], medida no volume de interesse, através do aparelho PET scanner devidamente calibrado.

FN = Fator de Normalização =  $A/W$  = unidades em [MBq/Kg]

A = dose de  $^{18}\text{F}$ -FDG injetada = dose de  $^{18}\text{F}$ -FDG retirada na seringa (aproximadamente 0,14 mCi/Kg) subtraída da dose residual na seringa após a injeção, corrigida pelo decaimento do flúor-18 no tempo.

W = peso corporal do paciente

Em termos de unidades do sistema internacional:

$$\text{SUV} = \{1/[\text{MBq/Kg}]\} \cdot [\text{KBq/mL}] = [\text{Kg/MBq}] \cdot [\text{KBq/mL}] = [\text{g/KBq}] \cdot [\text{KBq/mL}] = [\text{g/mL}]$$

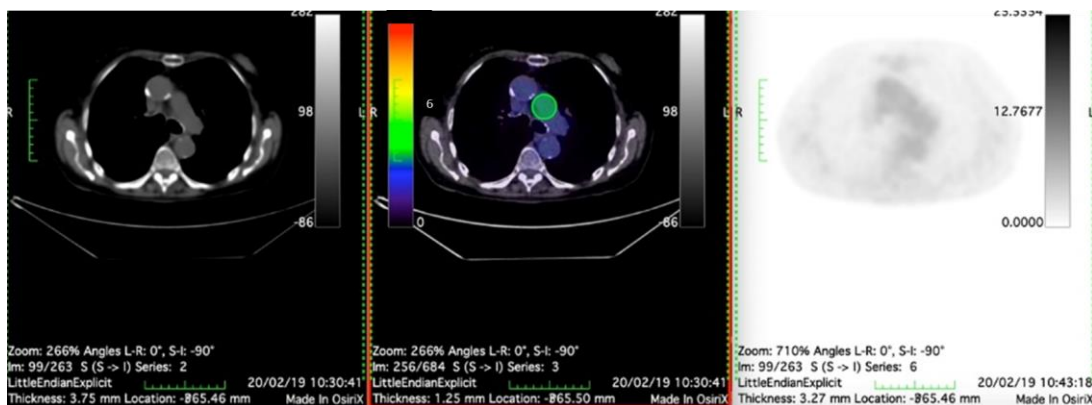
O valor SUV torna-se adimensional, assumindo-se que o volume de interesse tem a densidade da água 1 g/mL, considerando-se a composição corporal ser na sua maior parte água, ou seja, um VOI de 1mL contém grosseiramente 1g de tecido de partes moles em questão, como exemplo.

O fator de normalização (FN) nesta equação ajusta o valor do SUV para as variáveis de dose de  $^{18}\text{F}$ -FDG injetada (A) e peso corporal do paciente (W). O objetivo é poder comparar com outras imagens ou conjunto de imagens do mesmo paciente, confirmado visualmente.

Os autores desta equação se basearam na observação de que pacientes oncológicos apresentam perda de peso significativa entre exames. Para maior acurácia pode-se substituir o peso corporal do paciente pela área de superfície corporal ou a massa corporal magra. Em pacientes obesos ocorre maior atenuação da radiação devido a maior probabilidade de interações pelo espalhamento Compton.

O valor SUVmax medido no mediastino representa a concentração de  $^{18}\text{F}$ FDG livre na circulação sanguínea e o metabolismo glicolítico sanguíneo no momento da aquisição da imagem (Fig. 1).

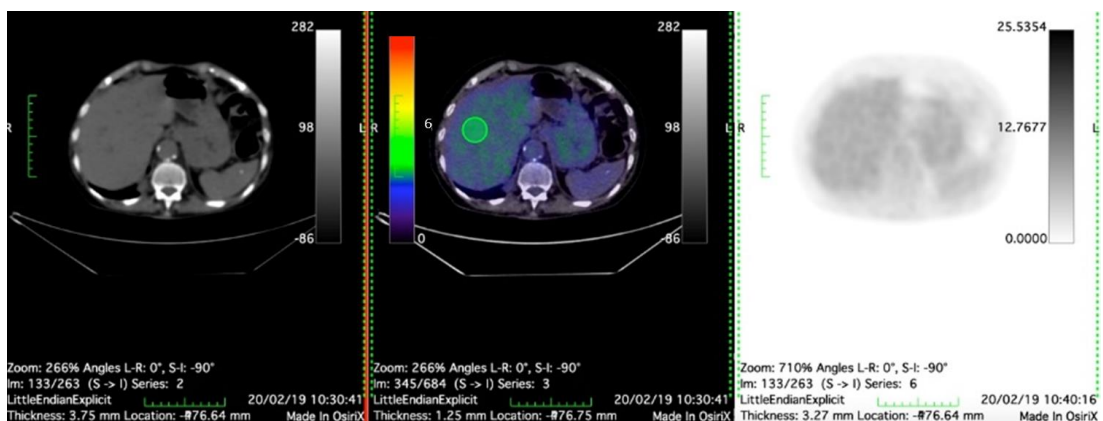
**Figura 1** — Medida do Valor de Referência no Mediastino



O valor do SUVmax no mediastino representa o valor de referência na circulação sanguínea no momento da aquisição da imagem. O volume de interesse (círculo verde) foi desenhado no arco aórtico, onde o SUVmax é medido como referência.

O valor SUVmax medido no fígado sadio representa um valor de referência tecidual, dada a distribuição espacial uniforme e a atividade metabólica temporal linear do  $^{18}\text{F}$ FDG nos hepatócitos, alcançando um platô em curto intervalo de tempo (Fig. 2). Do contrário, o valor SUVmax nas lesões acometidas pela doença aumentam linearmente ao longo do tempo entre a injeção e a aquisição da imagem.

**Figura 2** — Medida do Valor de Referência no Fígado



O valor do SUVmax no fígado representa o valor de referência no tecido normal com distribuição uniforme no momento da aquisição da imagem. O volume de interesse

(círculo verde) foi desenhado na transição dos segmentos hepáticos VII e VIII, onde o SUVmax é medido como referência.

A comparação entre os valores SUVmax na lesão alvo da doença e nas referências, no mediastino e no fígado, é a variável semiquantitativa de interesse. O critério de Deauville ou escore de Deauville (DS= "Deauville Score") atribui uma escala discreta, graduada de 1 a 5, baseada na comparação dos valores de SUVmax para a lesão alvo em questão e para os órgãos de referência: DS=1 (radiação de fundo); DS=2 (atividade metabólica igual ou inferior ao mediastino); DS=3 (atividade metabólica superior ao mediastino e no máximo até o valor igual ao fígado); DS=4 (atividade metabólica superior ao fígado); DS= 5 (atividade metabólica marcadamente superior ao fígado). Nota-se que os extremos desta escala, DS=1 (sem expressão metabólica significativa) e DS= 5 (atividade metabólica marcadamente superior ao fígado), podem ser reconhecidos visualmente com alta concordância Inter observadores.

Neste estudo, a avaliação de resposta metabólica foi analisada pós-QI e ao término do tratamento neoadjuvante baseada no PET/CT <sup>18</sup>FDG pré-tratamento.

A resposta metabólica completa, pós-QI e ao término do tratamento neoadjuvante, é considerada, se e somente se, o paciente apresentar atividade metabólica no sítio primário da lesão inferior ou igual ao fígado (órgão de referência), ou seja, DS= 1, 2 ou 3, na ausência de envolvimento nodal ou à distância (restadiamento pós-neoadjuvância baseada no PET/CT <sup>18</sup>FDG pré-tratamento = NOM0). Pacientes com resposta metabólica parcial pós-QI podem converter para resposta metabólica completa ao término do tratamento neoadjuvante.

A persistência de DS= 4 ou 5 pós-QI é considerada resposta parcial, com decréscimo no hipermetabolismo glicolítico no sítio primário da lesão baseado no PET/CT <sup>18</sup>FDG pré-tratamento, indicando falha do tratamento de indução.

Também a persistência de DS= 4 ou 5 ao término do tratamento neoadjuvante, é considerada resposta parcial, se houver um decréscimo no hipermetabolismo glicolítico no sítio primário da lesão baseado no PET/CT <sup>18</sup>FDG pré-tratamento, indicando a possibilidade de doença residual.

Outros parâmetros do exame de PET/CT <sup>18</sup>FDG também podem ser considerados como ferramentas na análise comparativa evolutiva ao tratamento

instituído, como a variação do volume de tecido tumoral metabolicamente ativo (“*metabolic tumor volume*” abreviado em inglês como MTV). MTV pode ser medido por *software* especial, delineando um VOI, contornando a região tumoral com maior atividade metabólica. MTV é definido como o somatório dos voxels, incluindo somente aqueles dentro do VOI, com um valor de SUV ultrapassando o valor limiar de escolha, como por exemplo, aqueles com SUV igual ou superior à 30% do SUVmax. No caso do VOI englobar a região tumoral com espessamento parietal e concêntrico do esôfago hipermetabólico, os voxels do lúmen esofágico em correspondência não entram no cálculo do MTV.

### **3 ORIENTAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO EXAME**

#### **3.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE**

Antes da seleção para a participação do paciente no protocolo “Quimera”, o paciente foi informado da natureza do tratamento, dos medicamentos em estudo, procedimentos a serem executados, objetivos da pesquisa possíveis benefícios e experiências adversas. Os procedimentos e possíveis riscos foram explicados detalhadamente. Ao paciente foi explicado de que poderia desistir do estudo a qualquer momento, sem prejudicar a qualidade de seu tratamento futuro.

O Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi, então, lido e assinado pelo paciente, em duas vias e, quando necessário, foi também assinado por uma testemunha imparcial ou representante legal e pelo pesquisador. Uma via deste documento foi entregue ao paciente e a outra via arquivada na pasta do estudo.

O preparo para o exame de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG com as orientações básicas, a dieta pobre em carboidratos no dia anterior a realização do exame, a anamnese dirigida e orientações sobre a aquisição das imagens foram lidas e explicadas ao paciente e, uma via deste documento foi entregue ao paciente e a outra via arquivada na pasta do estudo. Todas as explicações de cada etapa do exame de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG foram reforçadas no devido tempo antes de cada etapa do exame.

#### **3.2 PREPARO PARA O EXAME**

- Tomar as medicações de uso contínuo no mesmo horário, inclusive no dia do exame (sempre com água).
- Os pacientes que fazem o uso de insulina deverão consultar o médico assistente para que recebam orientações.
- Não realizar exercícios físicos (caminhada, ginástica, musculação, esportes, carregar peso) por 48 horas antes do exame.
- Avisar aos médicos, enfermeiras e técnicos do nosso Serviço de Medicina Nuclear caso esteja grávida ou suspeitar de gravidez ou estiver amamentando.

- Em caso de gravidez, a paciente deve discutir a relação risco benefício com o seu médico assistente para avaliar a real necessidade do exame.
- Se estiver amamentando, deverá estar ciente dos riscos para a criança e estar pronta para seguir as orientações do seu médico assistente e dos profissionais de saúde deste Serviço.
- Hidratação: beber água no dia anterior, no dia do exame e no dia seguinte ao exame. Evitar sucos de fruta, água de coco, chás, mate e refrigerantes.
- Suspender, a partir do almoço do dia anterior e no dia do exame, o uso de tabaco, chocolate e cafeína (café, chá, mate, refrigerantes, Coca-Cola). Suspender café com leite e achocolatados.
- A partir do almoço do dia anterior, a dieta deverá ser pobre em carboidratos, como explicado a seguir.
- Vestir roupas sem nenhuma peça metálica (botões, zíper, etiquetas metalizadas ou sutiã com aro metálico).
- Trazer uma pequena manta ou pequeno cobertor para não sentir frio na sala de exame.
- Trazer exames anteriores (imagens em DVD e laudos): radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, PET-CT anterior e laudos da biópsia.
- Após o exame, o paciente deverá permanecer afastado de crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas pelo período de 12 horas após a realização do estudo.

### **3.3 DIETA POBRE EM CARBOIDRATOS**

- A partir do meio-dia do dia anterior ao exame, devem ser evitados: tabaco, chocolate e cafeína.
- No almoço e no jantar, a dieta deve ser pobre em carboidratos, dando preferência a carnes com legumes. Alimentos permitidos: carne vermelha, frango ou peixe, verduras e legumes (saladas, cozidos ou sopas) e temperos. É permitido usar óleo, azeite ou manteiga.
- No lanche da tarde, dar preferência à omelete de queijo. Alimentos ricos em proteína: ovos (cozidos, omelete ou mexidos) com queijo de qualquer tipo, amarelo ou branco, e/ou frios (presunto ou mortadela). Beber água.

- Alimentos proibidos no cardápio: macarrão, pizza, pão de qualquer tipo, farinha ou farofa, mingau, tapioca, arroz, batatas, mandioca/aipim, inhame, doces, tortas, bolos, biscoitos ou bolacha de água e sal, frutas, sucos de fruta, água de coco, geleias, leite, café, açúcar, chocolate, chá, mate e refrigerantes.
- O exame necessita de 4-6 horas de jejum.

### **3.4 ANAMNESE DIRIGIDA**

A anamnese dirigida foi realizada durante o atendimento inicial no dia do exame de acordo com a orientação dada pelo Serviço de Medicina Nuclear da nossa instituição.

No atendimento inicial, o paciente informava se realizou a dieta pobre em carboidratos como orientado no preparo, se fez uso de metformina ou insulina na manhã do dia do exame e se está em jejum por 4-6 horas. Glicemia de jejum (menor do que 200mg/dL) e peso (menor do que 150 Kg) do paciente foram verificados no local. Se os resultados destas medidas estivessem dentro dos limites permitidos, o exame era iniciado com um acesso venoso periférico e hidratação com soro fisiológico 0,9%.

O paciente foi informado quando a dose do radiofármaco individual era administrada pelo acesso venoso periférico, devendo permanecer em repouso, em ambiente com baixa luminosidade por cerca de 50-60 min antes da aquisição das imagens. Não era permitido ao paciente falar. O paciente teve de esvaziar a bexiga antes da aquisição das imagens. Explicou-se ao paciente que a aquisição das imagens era composta por duas fases: a primeira fase consistindo em uma tomografia computadorizada de baixa dose, e, a segunda fase na tomografia por emissão de pósitrons (PET), com tempo médio de cerca de 20 minutos, podendo ou não serem necessárias imagens tardias complementares. Durante este período, o paciente manteve-se deitado imóvel, respirando normalmente.



## **4 RELATO DOS CASOS E MONITORAMENTO DA RESPOSTA**

### **4.1 PACIENTE 1**

Paciente masculino com 70 anos de idade na data em que assinou o TCLE (04/09/2017). Logo após, foram solicitados diversos exames requeridos pelo protocolo “Quimera”, a destacar, EDA realizado em 14/09/2017, confirmando o resultado de AdenoCA no terço distal do esôfago, moderadamente diferenciado, infiltrando a mucosa esofagiana. Na visita pré-tratamento, foram verificados os resultados dos testes solicitados, incluindo o PET/CT com <sup>18</sup>FDG pré-tratamento (PET/CT oncológico de triagem). Este exame pré-tratamento evidenciou lesão hipermetabólica extensiva da JEG para as regiões da cárdia e fundo gástrico e duas linfonomegalias suspeitas nas cadeias hepatogástrica e celíaca (N1 baseado em PET/CT), no entanto, excluiu outros focos anormais de hiper captação do radiotraçador, sugestivos de implantes secundários à distância, preenchendo os critérios de inclusão ao protocolo suplementado pelo PET/CT. O monitoramento da resposta metabólica durante o tratamento neoadjuvante foi realizado com exames seriados de PET/CT com <sup>18</sup>FDG realizados após a QI e após a QI + QC + RT (pré-cirurgia), comparativos ao PET/CT com <sup>18</sup>FDG pré-tratamento (total de três exames seriados).

### **4.2 PACIENTE 2**

Paciente masculino com 48 anos de idade na data da assinatura do TCLE (12/12/2017). Em seguida, foram solicitados exames requeridos pelo protocolo “Quimera”, a destacar, EDA realizado em 04/01/2018, confirmando o resultado de CEC no terço distal do esôfago, moderadamente diferenciado. Na visita pré-tratamento, foram verificados os resultados dos testes solicitados, incluindo o PET/CT com <sup>18</sup>FDG pré-tratamento (PET/CT oncológico de triagem) que evidenciou hipermetabolismo glicolítico em 3 linfonodos gástricos esquerdos, sugestivos de envolvimento secundário nodal (N2 baseado em PET/CT), e ausência de focos anormais de hiper captação do radiotraçador à distância, confirmando o estadiamento M0, preenchendo os critérios de inclusão ao protocolo “Quimera” suplementado pelo PET/CT

### **4.3 MONITORAMENTO DA RESPOSTA METABÓLICA**

O monitoramento da resposta metabólica do sítio primário da lesão e dos achados nodais foi realizado durante a neoadjuvância, com exames seriados de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG realizados após a QI e após a QI + QC + RT (pré-cirurgia), comparativos ao PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento (total de três exames seriados).

Na avaliação dos três exames seriados de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG, conforme descrito a seguir (a, b e c) foram considerados: a uniformidade dos valores de referência SUVmax do fígado entre os exames, a variação dos valores de SUVmax da lesão alvo ( $\Delta\text{SUVmax}$ ) relativa ao exame de triagem (PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento),  $\Delta\text{SUVmax}$  da lesão (inferindo o escore da escala de 5 pontos ou escore de Deauville, aqui referida como DS) e a redução ou aumento das dimensões metabólicas da lesão, confirmadas visualmente.

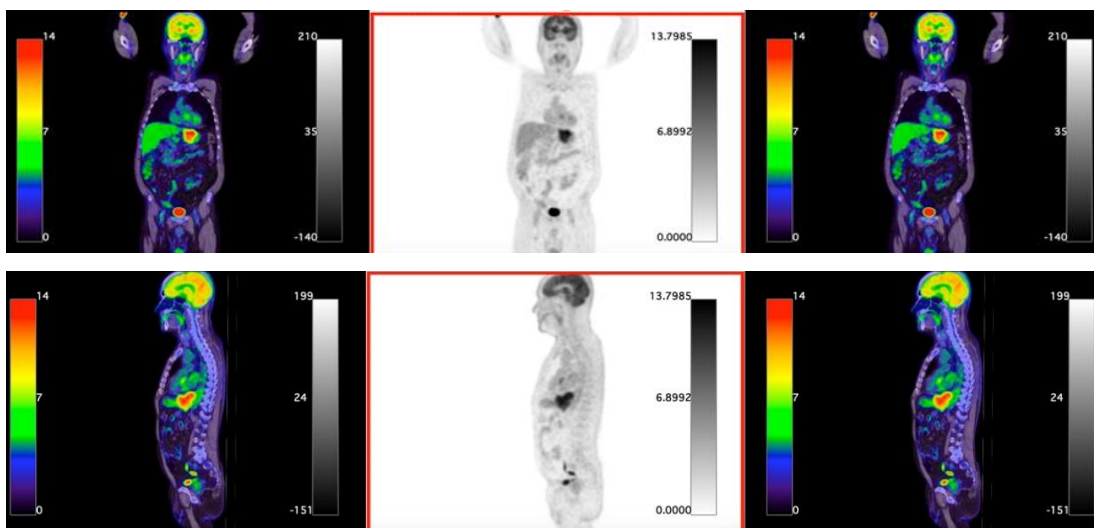
## 5 RESULTADOS

### 5.1 AVALIAÇÃO DOS EXAMES SERIADOS DE PET/CT <sup>18</sup>FDG

#### 5.1.1 Paciente 1

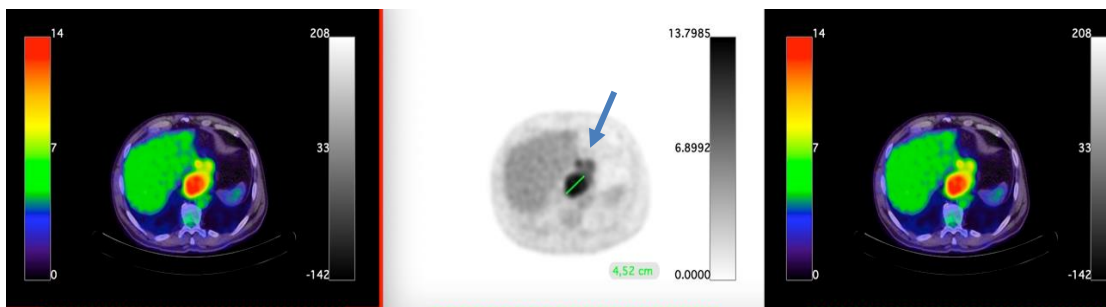
a) Impressão do PET/CT <sup>18</sup>FDG pré-tratamento: Tecido neoplásico viável em espessamento parietal irregular e concêntrico do esôfago distal, com acometimento da JEG, estendendo-se para a cárdia e fundo gástrico (Fig. 3). A lesão apresenta hipermetabolismo marcadamente superior ao fígado (DS=5). Hipercaptção do radiotraçador em duas linfonodomegalias na cadeia hepatogástrica (junto a pequena curvatura) e na cadeia celíaca (ao longo do tronco celíaco) (Fig. 4), sugeriram envolvimento linfonodal (N1).

**Figura 3** — Cortes coronal e sagital do exame pré-tratamento do paciente 1



Fusão das imagens PET/CT pré-tratamento analisadas em corte coronal (imagem superior) e em corte sagital (imagem inferior) e comparação com os valores de referência. O valor SUVmax da lesão alvo mede 14,0, como também pode ser observado visualmente, na escala em cores do lado direito alcançando a cor rosa-vermelho. O valor SUVmax do fígado mede 3,5, o que correlaciona com o início da cor verde na escala de cores no lado direito (entre 0 e 7).

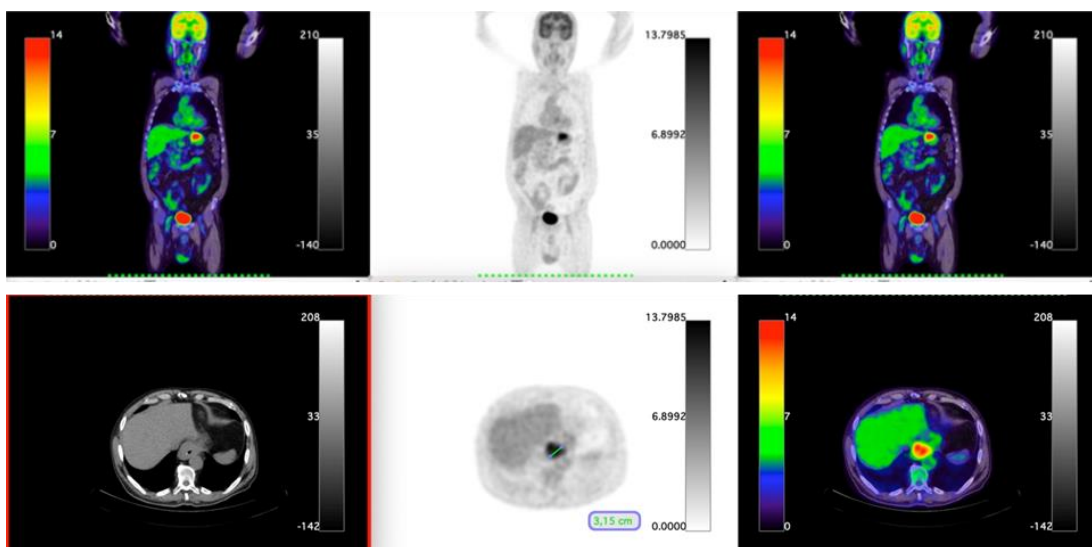
**Figura 4** — Corte axial do exame pré-tratamento do paciente 1



O volume metabólico da lesão corresponde ao volume com a maior taxa de atividade metabólica da lesão em questão, adicionando-se os voxels com SUV entre o máximo de 14,0 e o mínimo de 4,2 na borda da lesão (30% do SUVmax). Diâmetro externo da lesão pré-tratamento cerca de 4,5 cm. Nota-se também, as linfonodomegalias hipermetabólicas na cadeia hepatogástrica e tronco celíaco (seta azul).

- b) Impressão do PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pós-QI: Persistência do hipermetabolismo glicolítico do espessamento parietal irregular e concêntrico da JEG, sugerindo doença estável, não-respondedora da QI. Entretanto, houve redução dimensional significativa pós-QI, em comparação com o exame pré-tratamento, consistente com a análise visual, demonstrando redução acentuada do MTV delineado na JEG, podendo sugerir critérios de resposta metabólica parcial à QI baseado na redução do MTV (Fig. 5 – comparar com as Fig.s 3 e 4). Não mais se observa a linfonodomegalia hipermetabólica na cadeia hepatogástrica (junto a pequena curvatura do estômago), persistindo apenas a linfonodomegalia da cadeia celíaca, pós-QI.

**Figura 5** — Cortes coronal e axial do exame pós-QI do paciente 1

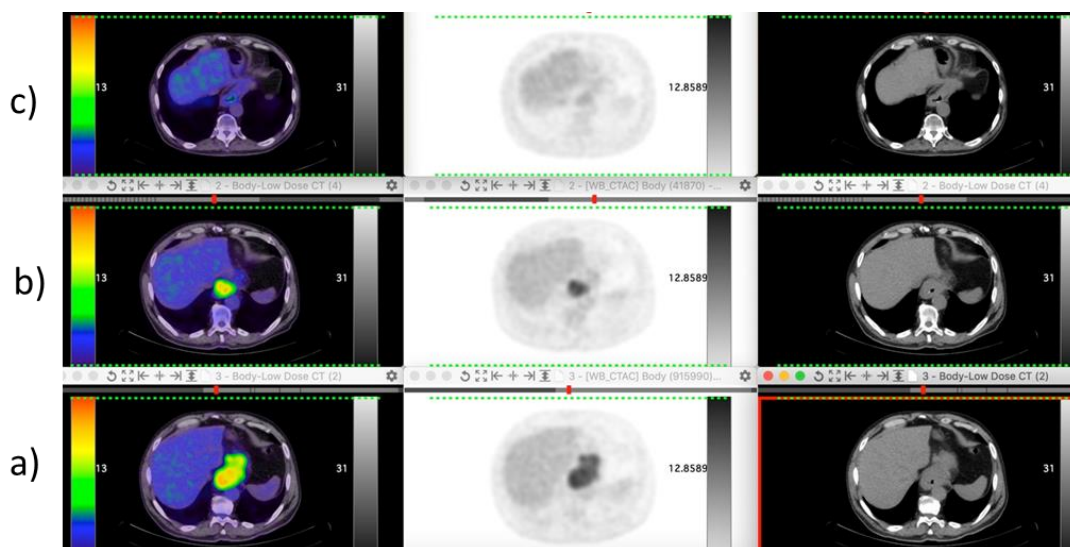


Fusão das imagens PET/CT pós-QI analisadas em corte coronal (imagem superior) e em corte axial (imagem inferior). Persistência do hipermetabolismo glicolítico no espessamento parietal concêntrico da JEG (SUVmax da lesão = 14,0), marcadamente superior ao fígado (DS=5). Destaca-se a redução acentuada do MTV da lesão na JEG com diâmetro externo atual pós-QI = 3,0 cm e pré-tratamento = 4,5 cm (comparar com a Figura 4).

- c) Impressão do PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pós-QI+QC+RT e pré-cirurgia: Redução do hipermetabolismo glicolítico do espessamento parietal concêntrico da JEG para o nível igual ou inferior ao fígado (DS=3). Normalização metabólica e das dimensões da linfonomegalia na cadeia celíaca.

Ao término do tratamento neoadjuvante (pós-QI+QC+RT e pré-cirurgia), PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG evidenciou ausência de achados hipermetabólicos anormais sugestivos de neoplasia em atividade, em comparação com os exames anteriores pós-QI e pré-tratamento, sugerindo critérios de resposta metabólica completa ao término do tratamento neoadjuvante (Fig. 6). Nota-se que o fígado permanece com distribuição e intensidade metabólica uniformes em comparação aos exames anteriores pré-tratamento e pós-QI, demonstrando a conformidade do protocolo PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG e qualidade técnica.

**Figura 6** — Cortes axiais comparativos dos exames seriados do paciente 1



Comparação dos três exames seriados de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG nos cortes axiais: c) ao término do tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia), b) pós-QI e a) pré-tratamento neoadjuvante. Ao término do tratamento neoadjuvante (imagem superior - c), houve redução do hipermetabolismo glicolítico para o nível igual ou inferior ao fígado ( $\text{DS}=3$ ) e redução do espessamento parietal concêntrico da JEG, em comparação ao pré-tratamento (imagem inferior - a), com critérios de resposta metabólica completa ao tratamento neoadjuvante instituído.

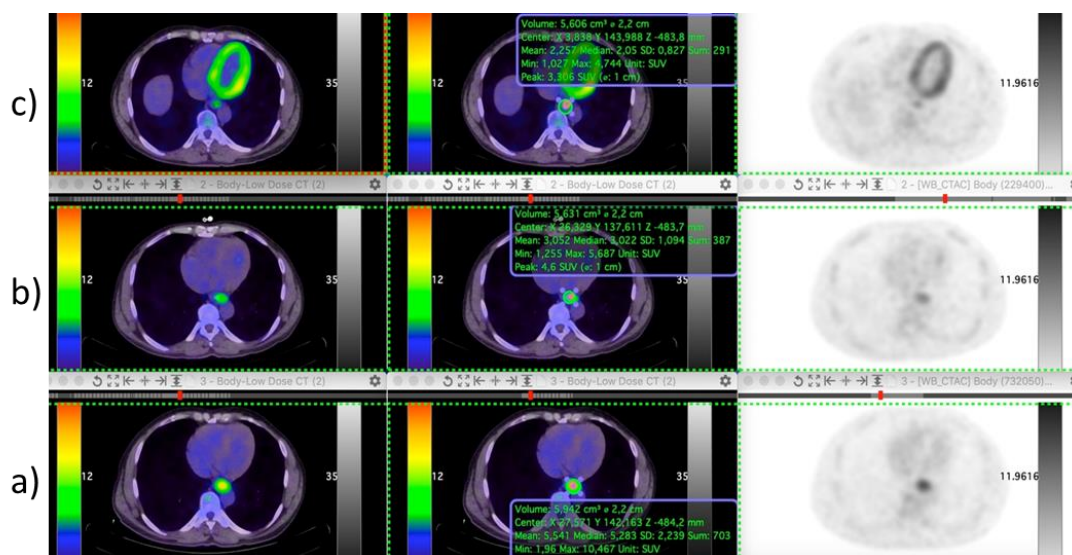
### 5.1.2 Paciente 2

- Impressão do PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento: Tecido neoplásico viável em espessamento parietal concêntrico do esôfago distal. A lesão apresentou hipermetabolismo glicolítico ( $\text{SUVmax}$  da lesão = 10,5) marcadamente superior ao fígado ( $\text{SUVmax}$  do fígado = 3,4), confirmado visualmente (Fig. 7a). Três linfonodos hipermetabólicos na cadeia gástrica esquerda, o maior e mais metabólico, com  $\text{SUVmax}$  = 4,0 e medindo cerca de 0,8 x 0,7 cm (Fig. 8a), sugestivos de envolvimento nodal.
- Impressão do PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pós-QI: A lesão apresentou redução do hipermetabolismo glicolítico ( $\text{SUVmax}$  da lesão pós-QI = 5,7 /  $\text{SUVmax}$  da lesão pré-tratamento = 10,5). Houve redução hipermetabólica de 46% em correspondência ao espessamento parietal concêntrico do esôfago distal, sugestiva de resposta metabólica parcial à QI, consistente com a análise comparativa visual (Fig. 7b comparativa à Fig. 7a). Persiste o linfonodo proeminente gástrico esquerdo (Fig. 8b), apresentando redução

hipermetabólica de 32% pós-QI (SUVmax pós-QI = 2,7 / SUVmax pré-tratamento = 4,0).

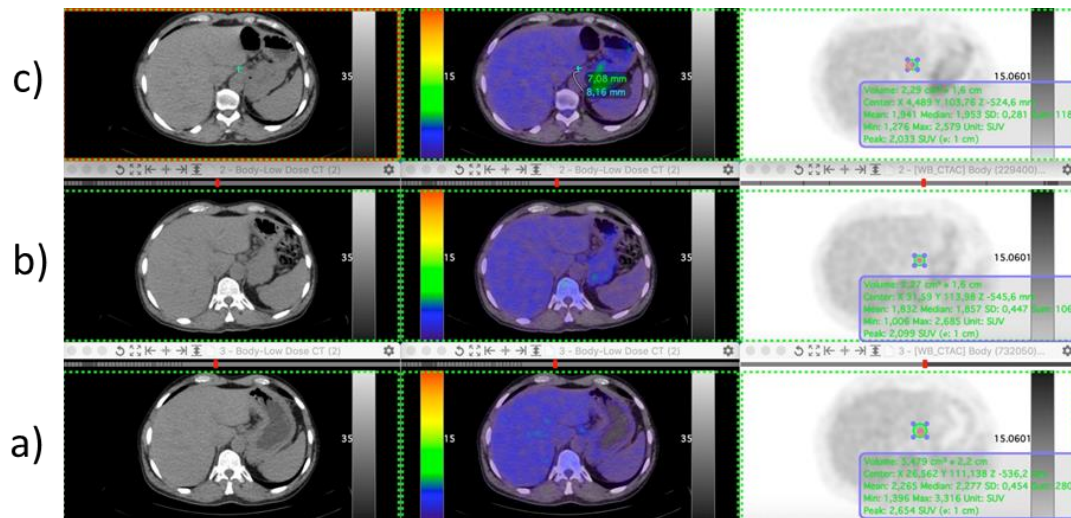
- c) Impressão do PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pós-QI+QC+RT e pré-cirurgia: Redução de 55% do hipermetabolismo glicolítico do espessamento parietal concêntrico do esôfago distal pós-tratamento neoadjuvante (SUVmax ao término do tratamento = 4,7 / SUVmax pré-tratamento = 10,5), sugerindo resposta metabólica parcial ao término do tratamento neoadjuvante (pós-QI+QC+RT), consistente com a análise comparativa visual (Fig. 7c em comparação com a Fig. 7a). Persistência do hipermetabolismo glicolítico e das dimensões do linfonodo gástrico esquerdo (Figura 8c), sugestivo de implante nodal residual. Nota-se hipermetabolismo glicolítico do ventrículo esquerdo, indicativo de que o paciente não seguiu com a dieta pobre em carboidrato neste exame ao término da neoadjuvância em comparação com os exames anteriores.

**Figura 7** — Cortes axiais comparativos dos exames seriados do paciente 2



Comparação dos três exames seriados de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG nos cortes axiais: c) ao término do tratamento neoadjuvante (pré-cirurgia), b) pós-QI e a) pré-tratamento neoadjuvante. Ao término do tratamento neoadjuvante (imagem superior - c), houve redução do hipermetabolismo glicolítico do espessamento parietal concêntrico do esôfago distal, em comparação ao pré-tratamento (imagem inferior - a), com critérios de resposta metabólica parcial ao tratamento neoadjuvante instituído, sugerindo de doença residual.

**Figura 8** — Persistência do achado nodal nos exames seriados do paciente 2



Comparação dos três exames seriados de PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG nos cortes axiais: c) ao término do tratamento neoadjuvante, b) pós-QI e a) pré-tratamento neoadjuvante. Ao término do tratamento neoadjuvante (imagem superior - c), permanece de aspecto semelhante, o linfonodo hipermetabólico na cadeia gástrica esquerda, medindo 0,8 x 0,7 cm, sugestivo de implante secundário nodal resistente ao tratamento neoadjuvante.



## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 6.1 PACIENTE 1

O exame de PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento do paciente 1 com AdenoCA no terço distal do esôfago demonstrou a extensão do sítio primário na JEG metastático para o fundo gástrico, sugestivo de doença hiperproliferativa agressiva neste caso. O AdenoCA surge no esôfago de Barret (metaplasia intestinal do epitélio esofágico), resultante do refluxo gastroesofágico crônico e esofagite de refluxo, sendo mais comum no terço distal do esôfago. O estadiamento N e M baseado em PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento deste paciente evidenciou o envolvimento secundário de duas linfonomegalias nas cadeias hepatogástrica e celíaca (N1) e a exclusão de metástases à distância (M0).

O PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pós-QI evidenciou a redução das dimensões do espessamento parietal concêntrico no sítio tumoral primário envolvendo a JEG (consistente com a redução da carga tumoral), apesar da persistência de altas taxas metabólicas glicolíticas na lesão. Desta maneira, a avaliação precoce da resposta metabólica à QI, considerando apenas o perfil metabólico da lesão dada pelo SUVmax, fica limitada a doença estável, sugestiva de falha do tratamento de indução. Por outro lado, considerando os parâmetros MTV e a análise visual baseada em PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG, pós-QI e pré-tratamento, houve regressão do espessamento parietal irregular concêntrico da JEG, sugerindo resposta parcial ao tratamento de indução.

Ainda, o restadiamento N pós-QI baseado em PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG, demonstrou normalização da linfonomegalias na cadeia hepatogástrica, apontando para o envolvimento nodal residual na cadeia celíaca, podendo indicar a seleção deste paciente para a ressecção em bloco (esofagectomia e linfadenectomia), dependente da avaliação clínica dada a toxicidade do tratamento. Em atenção a este caso, quanto à disseminação linfática para a cadeia celíaca, a mais distante do sítio neoplásico primário no terço distal do esôfago, PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pode apontar a importância da linfadenectomia durante a esofagectomia.

A critério clínico, este paciente seguiu com o tratamento neoadjuvante. Destaca-se, neste caso, que PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG ao término do tratamento (pré-cirurgia) evidenciou resposta metabólica completa ao tratamento instituído,

demonstrando resultado positivo da continuidade da quimioterapia e da radioterapia concomitante (restadiamento pré-cirúrgico N0M0 baseado em PET/CT com  $^{18}\text{F}$ FDG). O estudo “*CROSS trial*” usado em nossa instituição como referência para o tratamento neoadjuvante dos pacientes com câncer de esôfago e da JEG corrobora com os resultados positivos de monitoramento baseado em PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG. Neste caso, PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG demonstrou ser uma potente ferramenta, não somente para a exclusão de metástases à distância, na seleção de pacientes para o tratamento neoadjuvante, como também, no monitoramento e na avaliação de respondedores e não-respondedores metabólicos ao longo das etapas da neoadjuvância.

## **6.2 PACIENTE 2**

O exame de PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pré-tratamento demonstrou tecido neoplásico viável com altas taxas metabólicas glicolíticas em paciente com CEC de esôfago no terço distal, com confirmação diagnóstica por EDA com biópsia. CEC é derivado do epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago, e seus fatores de risco primários são o tabagismo e etilismo, sendo mais prevalente nos dois terços proximais do esôfago. No entanto, o tabagismo e etilismo associados a fatores de risco tais como, a obesidade, regurgitações e eructações excessivas podem ter efeito sinérgico, na localização do CEC no terço distal do esôfago.

O PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG pós-QI sugeriu resposta metabólica parcial à QI, consistente com a redução hipermetabólica maior do que 40% em ambas as análises comparativas evolutivas semiquantitativa e visual. Ainda, houve regressão do estadiamento N, de N2 pré-tratamento para N1 pós-QI.

PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG ao término do tratamento neoadjuvante evidenciou resposta metabólica parcial no sítio tumoral primário e persistência do hipermetabolismo glicolítico e das dimensões do linfonodo na cadeia gástrica esquerda, sugestivo de implante nodal residual. Este resultado pode inferir que a indução tenha sido suficiente para uma resposta metabólica parcial, questionando, neste caso, a redundância da continuidade da quimioterapia e o escalonamento com a radioterapia concomitante.

A seleção deste paciente para a ressecção em bloco sugere linfadenectomia na cadeia gástrica esquerda. No estadiamento N, a avaliação dos linfonodos hipermetabólicos, baseada em PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG, é dependente da distância entre os linfonodos positivos e os órgãos com altas taxas de metabolismo glicolítico. Neste caso, o paciente 2 apresentou distribuição fisiológica normal do metabolismo glicolítico na mucosa gástrica, evitando-se assim o efeito de volume parcial intrínseco da imagem funcional, que pode ser devido à alta atividade da vizinhança ou do background ou da fração de tecido circunscrevendo o foco de hiperatividade. Desta maneira, foi possível individualizar o linfonodo perigástrico, junto à curvatura gástrica esquerda. No caso de uma gastrite crônica, o que pode ser comum no paciente com câncer de esôfago envolvendo a JEG, o efeito de volume parcial devido ao hipermetabolismo gástrico pode mascarar linfonodos/linfonodomegalias perigástricos hipermetabólicos, sendo assim difícil de distinguir o alto hipermetabolismo adjacente entre a mucosa gástrica e a linfonodomegalia positiva na cadeia gástrica esquerda (*spill-in*). Por outro lado, o efeito de volume parcial devido as reduzidas dimensões do linfonodo na cadeia gástrica esquerda, medindo 0,8 x 0,7 cm), pode ter seu hipermetabolismo subestimado (*spill-out*).

De fato, a distribuição fisiológica normal do metabolismo gástrico confirma o excelente preparo do paciente para o exame, obedecendo a dieta pobre em carboidratos e o jejum de 4-6h, como também, como relatado na anamnese dirigida deste paciente, a ausência de metástase gástrica ou processo inflamatório/infeccioso gástrico (gastrite/gastroenterite). A baixa especificidade do hipermetabolismo glicolítico para a diferenciação entre neoplasia, inflamação ou infecção obriga a delimitação do contexto clínico específico e confirmação clínica/patológica/imunohistoquímica.

## REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (Brasil) - **Resolução Normativa nº 428, de 2017, parecer em vigor em 02/01/2018**. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer\\_tecnico/uploads/parecer\\_tecnico/\\_PARRECER\\_37-2018\\_PET-CT%20ONCOLGICO%20DUT\\_VERSO%20FINAL\\_28122017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_PARRECER_37-2018_PET-CT%20ONCOLGICO%20DUT_VERSO%20FINAL_28122017.pdf). Acesso em: 20 de abril de 2022.
- AKIN, E. A. *et al.* Clinical impact of FDG PET/CT in alimentary tract malignancies: an updated review. **Abdom Radiol**, v. 45, n. 4, p.1018-1035, 2020.
- BARRINGTON, S. F.; KLUGE, R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. **Eur J Nucl Med Mol I**, v.44, suppl.1, p. 97–110, 2017.
- BIRKMEYER, J. D. *et al.* Hospital volume and surgical mortality in the United States. **N Engl J Med**, v. 346, n. 15, p. 1128-1137, 2002.
- CHIRIEAC, L.R. *et al.* Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. **Cancer**, v. 103, n. 7, p.1347-1355, 2005.
- COLA, C. B. *et al.* Thoraco-laparoscopic esophagectomy: thoracic stage in prone position. **Rev Col Bras Cir**, v. 44, n. 5, p. 428-434, 2017.
- EDGE, S. B.; COMPTON, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Ann Surg Oncol**, v. 17, n. 6, p. 1471-1474, 2010.
- IMDAHL, A. *et al.* Impact of FDG-PET for staging of oesophageal cancer. **Langenbecks Arch Surg**, v. 389, n. 4, p. 283–288, 2004.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.
- KATO, H. *et al.* The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. **Cancer**, v. 103, n. 1, p. 148-156, 2005.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago**. Portaria nº 1.439 de 16 de dezembro de 2014.

SOBIN, L.H.; COMPTON, C. C. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. **Cancer**, v. 116, n. 22, p. 5336-5339, 2010.

TERCIOTI-JUNIOR, V. *et al.* Terapia adjuvante associada à esofagectomia melhora a sobrevida nos pacientes portadores de adenocarcinoma da junção esofagogástrica? **Arq Bras Cir Dig**, v. 26, n. 2, p. 77-79, 2013.

VAN HAGEN, P. *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. **N Engl J Med**, v. 366, n. 22, p. 2074-2084, 2012.