

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**ADC COMO PREDITOR DA RESPOSTA PATOLÓGICA À TERAPIA
NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE ESÔFAGO: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

LETICIA MAFFAZZIOLI SANTOS

Porto Alegre, 2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**ADC COMO PREDITOR DA RESPOSTA PATOLÓGICA À TERAPIA
NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE ESÔFAGO: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

LETICIA MAFFAZZIOLI SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Richard R. Gurski

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Leticia Maffazzioli
ADC COMO PREDITOR DA RESPOSTA PATOLÓGICA À TERAPIA
NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE ESÔFAGO: REVISÃO SISTEMÁTICA
E METANÁLISE / Leticia Maffazzioli Santos. -- 2019.
98 f.
Orientador: Richard Ricachenevski Gurski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Neoplasias Esofágicas . 2. Imagem de Ressonância
Magnética. 3. Difusão . 4. Terapia Neoadjuvante . 5.
Quimiorradioterapia . I. Gurski, Richard
Ricachenevski, orient. II. Título.

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”.

Marcel Proust, 1925

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Doutor Richard Gurski, pela confiança e disponibilidade na condução deste projeto, pela generosidade com que compartilha o conhecimento e pelas opiniões, críticas e palavras de incentivo.

À Dra. Mariana Blanck Zilio, por compartilhar sua experiência.

Ao Dr. Alexandre Klamt por dividir as dúvidas, ideias e novos conhecimentos à cada nova etapa de elaboração do projeto.

À minha amiga Dra. Juliana Ávila Duarte pela disponibilidade em ajudar e generosidade em partilhar seu conhecimento e amor pela pesquisa.

Ao meu marido Eduardo, por me acompanhar nos desafios e me incentivar a concretizar meus sonhos.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT	15
INTRODUÇÃO	19
REVISÃO DA LITERATURA	22
1 EPIDEMIOLOGIA.....	22
2 TRATAMENTO	22
2.1 Ressecção Cirúrgica	24
2.2 Quimiorradioterapia Neoadjuvante.....	24
3 FATORES PROGNÓSTICOS.....	26
4 RESPOSTA TERAPÊUTICA.....	26
5 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA	27
5.1 Modalidades convencionais de avaliação da resposta terapêutica...27	
5.2 Modalidades funcionais de avaliação da resposta terapêutica	28
6 GRAU DE REGRESSÃO TUMORAL.....	29
7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PONDERADA EM DIFUSÃO	31
7.1 Difusão aparente.....	32
7.2 Análise Qualitativa da RM-DW.....	34
7.3 Análise Quantitativa da RM-DWI.....	34

8 CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL	35
9 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO	36
MARCO TEÓRICO.....	37
JUSTIFICATIVA	38
OBJETIVOS	39
1 OBJETIVO GERAL	39
2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	39
REFERÊNCIAS	40
ARTIGO ORIGINAL.....	50
1 ARTIGO EM INGLÊS.....	50
2 ARTIGO EM PORTUGUÊS	73

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CE	Câncer de esôfago
ACE	Adenocarcinoma
CEC	Carcinoma de células escamosas
RLR	Recidiva locorregional
nQRT	Quimiorradioterapia neoadjuvante
ECR	Ensaio clínico randomizado
GRT	Grau de regressão tumoral
USE	Ultrassonografia endoscópica
TC	Tomografia computadorizada
PET-TC 18F-FDG	Tomografia por emissão de prótons
RM	Ressonância magnética
DW	Imagem ponderada em difusão
RM-DW	Ressonância magnética ponderada em difusão
ADC	Coeficiente de difusão aparente
pCR	Resposta patológica completa
npCR	Ausência de resposta patológica completa
GR	Boa resposta patológica
PR	Pobre resposta patológica
RM-BL	Ressonância magnética pré-neoadjuvância
RM-IM	Ressonância magnética per-neoadjuvância
RM-FU	Ressonância magnética pós-neoadjuvância
DM	Diferença de médias
IC	Intervalo de confiança

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1: Flow diagram of study selection.....	57
Figure 2: Quality assessment of included studies.....	58
Figure 3: Forest plot representing mean absolute baseline ADC values.....	63
Figure 4: Forest plot representing the percent change in intermediate ADC values (during neoadjuvant therapy) from baseline.....	64
Figure 5: Forest plot representing the percent change in final ADC values (after completion of neoadjuvant therapy) from baseline.....	65

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Figura 1: Fluxograma estratégico para a seleção dos estudos.....	81
Figura 2: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....	83
Figura 3: Gráfico de floresta representando a média dos valores absolutos do ADC basal.....	89
Figura 4: Gráfico de floresta representando a variação percentual entre os valores intermediário (durante a neoadjuvância/IM) e basal do ADC.....	90
Figura 5: Gráfico de floresta representando a variação percentual entre os valores final (após a neoadjuvância/FU) e basal do ADC.....	91

LISTA DE TABELAS

ARTIGO EM INGLÊS

Table 1: Demographic patient parameters of the seven studies included in this meta-analysis.....55

Table 2: Technical parameters and timing of the MRI of the seven studies included in this meta-analysis.....56

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1: Parâmetros demográficos dos sete estudos incluídos nesta metanálise.....80

Tabela 2: Parâmetros técnicos e período de realização da RM dos sete estudos incluídos nesta metanálise.....81

RESUMO

Introdução: A quimiorradioterapia neoadjuvante (nQRT) consolidou-se como a estratégia terapêutica mais apropriada para o câncer de esôfago (CE) localmente avançado ressecável¹⁻⁴, reduzindo as taxas de recorrência local e de micrometástases. A resposta patológica completa (pCR) observada em 15% a 30%, melhora o prognóstico e favorece a sobrevida a longo prazo^{5,6}. Já a ausência de resposta está associada a pior prognóstico³⁹, maior risco de progressão da doença, ressecção tardia e exposição desnecessária à toxicidade da nQRT^{6,40}, especialmente no contexto pós-operatório^{41,42}. Os não respondedores além de não se beneficiarem da terapia multimodal⁶⁻⁸ poderiam perder a oportunidade de serem submetidos a ressecção cirúrgica potencialmente curativa^{5,6}. A utilização de biomarcadores para predição acurada desta resposta à nQRT possibilitaria a individualização do tratamento ao discriminar respondedores (pCR), que se beneficiam de tratamento pré-operatório adicional ou de abstenção da cirurgia com vigilância clínica ativa^{9, 10, 11, 12} dos não respondedores (npCR/mau respondedor), potenciais candidatos à descontinuação precoce do tratamento e antecipação da cirurgia primária. A ressonância magnética ponderada em difusão (RM-DW) foi incorporada à prática geral de imagem oncológica graças a sua habilidade funcional^{13,14}, que permite monitorar estruturas celulares em meios biológicos ao distinguir compartimentos teciduais, caracterizar malignidades, determinar a agressividade tumoral e prever a resposta terapêutica^{14,15,16,17}. A avaliação quantitativa da restrição à difusão da água pelo coeficiente de difusão aparente (ADC) pode ser utilizada para prever a resposta à nQRT em tumores malignos de

vários órgãos¹⁸⁻²¹ e já foi reconhecida como biomarcador de imagem promissor para avaliar a resposta ao tratamento no carcinoma de reto^{20, 22-25}, antes, durante e após o tratamento^{17,26}. Nos últimos anos houve um incremento no número de publicações utilizando o ADC como parâmetro de monitoramento de resposta terapêutica em pacientes com CE, com ampla variação na população de pacientes, nas técnicas de imagem e no delineamento dos estudos, sem resultados conclusivos, o que justifica a relevância de uma análise mais abrangente do tema, com revisão sistemática e metanálise. A pesquisa atual avaliou um parâmetro quantitativo da RM ponderada em difusão, o ADC, como um potencial biomarcador de imagem para predição de resposta terapêutica à nQRT. **Objetivo:** Avaliar quantitativamente a restrição à difusão da água pelo coeficiente de difusão aparente (ADC) na DWI como preditor de resposta patológica (pCR) à terapia neoadjuvante (nCRT) em pacientes com câncer de esôfago (CE). **Métodos:** Os bancos de dados MEDLINE, EMBASE e Google Scholar foram sistematicamente pesquisados para estudos utilizando ADC para avaliar a resposta à terapia neoadjuvante em pacientes com CE. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com a ferramenta de avaliação de qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica QUADAS. Os dados de estudos elegíveis foram extraídos e avaliados por dois revisores independentes. Metanálises foram realizadas comparando a média dos valores de ADC entre respondedores e não respondedores ao nCRT em três cenários diferentes: valores absolutos basais (BL); variação percentual entre os valores intermediários (IM) e basal (BL); e variação percentual entre o valor final do acompanhamento (UF) e o valor basal (BL). **Resultados:** Sete estudos (n = 158 pacientes) foram incluídos. Os respondedores exibiram um aumento percentual estatisticamente significativo no ADC durante o nCRT (diferença média [MD]

21,06%, IC 95% = 13,04-29,09; $I^2 = 49\%$; $p = 0,12$). Um aumento semelhante foi identificado no subgrupo pRC versus npRC (MD = 25,68%, IC 95% = 18,87-32,48; $I^2 = 0\%$; $p = 0,60$). No final do tratamento, os respondentes também exibiram um aumento percentual estatisticamente significativo no ADC (MD = 22,49%, IC 95% = 9,94-35,05; $I^2 = 0\%$; $p = 0,46$). O ADC basal (BL) não foi associado a nenhuma definição de resposta patológica (MD = 0,11%, IC 95% = -0,21-0,42; $I^2 = 85\%$; $p < 0,01$). **Conclusão:** Estes resultados sugerem que o ADC pode ser usado como preditor de resposta patológica, com uma associação estatisticamente significativa entre o percentual de aumento do ADC durante e após o tratamento e pCR. A ADC pode servir como uma ferramenta para ajudar a orientar as decisões clínicas no CE.

Palavras-chave: Biomarcador de resposta tumoral; Câncer de esôfago; Carcinoma de esôfago; Coeficiente de difusão aparente; Imagem funcional; Metanálise; Quimiorradioterapia neoadjuvante; Ressonância Magnética ponderada em difusão; Revisão Sistemática.

Pontos-chave:

- DWI é rotineiramente incluída nos protocolos oncológicos de ressonância magnética
- O ADC pode ser usado como um preditor de resposta patológica, com uma associação estatisticamente significativa entre o aumento percentual de ADC durante e após o tratamento e a PCR

Abreviações: Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão Diagnóstica (QUADAS-2), Boa resposta (GR), Câncer de esôfago (CE), Coeficiente de difusão aparente (ADC), Diferença de médias (MD), Endoscopia (EGD), Grau de regressão tumoral (TRG), Intervalo de confiança (IC), Intermediário (IM), Linha de base (BL), não resposta patológica completa (ncPR), PRISMA-P (itens de notificação preferenciais para revisão sistemática e protocolos de meta-análise), Quimiorradioterapia neoadjuvante (nCRT), resposta patológica completa (pCR), Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), resposta ruim (PR), Ressonância magnética (RM), Ressonância magnética ponderada em difusão (DWI), Seguimento (FU), Tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), Ultrassom (EUA), Ultrassonografia endoscópica (EUS).

ABSTRACT

Introduction: Neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) is now consolidated as the most appropriate therapeutic strategy for patients with locally advanced resectable esophageal cancer (EC)¹⁻⁴, in order to debulk the primary tumor and facilitate complete microscopic resection, thus reducing rates of local recurrence and micrometastasis. Pathologic complete response (pCR) near-complete response to nCRT, which is achieved in approximately 15% to 30% of patients^{5,6}, is associated with long-term survival and better prognosis compared to the absent or poor response^{5,6}. Nonresponders not only fail to benefit from multimodal therapy, but are also exposed to its adverse or toxic effects⁶⁻⁸ and could miss the opportunity to undergo potentially curative surgical resection^{5,6}. The use of biomarkers for accurate prediction of response during and after completion of nCRT could allow individualization of treatment by discriminating responders (pCR or near-pCR) who would benefit from additional preoperative treatment or from forgoing surgery altogether with active clinical surveillance^{9,10,11,12} from nonresponders (npCR/poor response) who are potential candidates for early discontinuation of treatment and expedited primary surgery. Due to its functional nature and utility in supplementing conventional imaging methods for identification of tumor characteristics, diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI, or DWI) has been incorporated into the general practice of oncology imaging^{13,14}. DWI allows monitoring of cellular structures in biological media and can distinguish tissue compartments, characterize malignancy, determine tumor aggressiveness, and predict response to treatment^{14,15,16,17}. Quantitative assessment of water diffusion restriction by the apparent diffusion coefficient (ADC) can be used to predict response to nCRT in

malignant tumors of various organs¹⁸⁻²¹ and has already been recognized as a promising imaging biomarker for assessment of treatment response in rectal carcinoma^{20,22,23,24,25} before, during, and after treatment^{17,26}. **Objective:** Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) has been incorporated into clinical practice. Evaluation of quantitative assessment of water diffusion restriction by the apparent diffusion coefficient (ADC) in DWI as a predictor of pathologic response (pCR) to neoadjuvant therapy (nCRT) in patients with esophageal cancer (EC). **Methods:** The MEDLINE, EMBASE, and Google Scholar databases were systematically searched for studies using ADC to evaluate response to neoadjuvant therapy in patients with EC. Methodological quality of the studies was evaluated with QUADAS tool. Data from eligible studies were extracted and evaluated by two independent reviewers. Meta-analyses were performed comparing mean ADC values between responders and nonresponders to nCRT in three different scenarios: baseline absolute values (BL); percent change between intermediate (IM) values and baseline (BL); and percent change between final follow-up (FU) value and baseline (BL). **Results:** Seven studies (n=158 patients) were included. Responders exhibited a statistically significant percent increase in ADC during nCRT (mean difference [MD] 21.06%, 95%CI=13.04-29.09; I²=49%; p=0.12). A similar increase was identified in the pRC versus npRC subgroup (MD=25.68%, 95%CI=18.87-32.48; I²=0%; p=0.60). At the end of treatment, responders also exhibited a statistically significant percent increase in ADC (MD=22.49%, 95%CI=9.94-35.05; I²=0%; p=0.46). BL ADC was not associated with any definition of pathologic response (MD=0.11%, 95%CI= -0.21-0.42; I²=85%; p<0.01). **Conclusion:** These results suggest that ADC can be used as a predictor of pathologic response, with a statistically significant association between percent

ADC increase during and after treatment and pCR. ADC may serve as a tool to help guiding clinical decisions.

Keywords:

1. Esophageal Neoplasms;
2. Diffusion Magnetic Resonance Imaging;
3. Neoadjuvant therapy;
4. Chemoradiotherapy.

Key Points:

- DWI is routinely included in MRI oncological protocols
- ADC can be used as a predictor of pathologic response, with a statistically significant association between percent ADC increase during and after treatment and pCR

Abbreviations: Apparent diffusion coefficient (ADC), Baseline (BL), Confidence interval (CI), Computed tomography scan (CT), Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI), Esophageal Cancer (EC), Endoscopy (EGD), Endoscopic ultrasound (EUS), Follow-up (FU), Good response (GR), Intermediate (IM), Mean difference (MD), Magnetic resonance imaging (MRI), Neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT), magnetic resonance imaging (DWI), non-complete pathologic response (ncPR), complete pathologic response (pCR), Positron-emission computed tomography scan (PET-CT), Poor response (PR), PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols), International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), Quality

Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2), Tumor regression grade (TRG), Ultrasound (US).

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago (CE) é uma neoplasia maligna agressiva com baixas taxas de sobrevida a longo prazo²⁷ e uma causa comum de mortalidade por câncer em todo o mundo²⁸.

A abordagem multimodal (quimiorradioterapia neoadjuvante antes da ressecção com intenção curativa) tem sido utilizada com sucesso na terapia de malignidades gastrointestinais, particularmente carcinomas esofágicos, gástricos e retais, pois proporciona melhor controle locorregional da doença e aumento substancial das taxas de sobrevida a longo prazo em comparação à cirurgia isolada^{4,29,30}. No CE localmente avançado ressecável a nQRT atualmente representa a estratégia terapêutica padrão^{4,31,32}, com maiores taxas de ressecção completa e de sobrevida^{33,34}, ao induzir potencialmente à redução das dimensões do tumor, eliminar micrometástases e aumentar as taxas de ressecção curativa (R0)³⁵ minimizando a recorrência³⁶. Os resultados do estudo CROSS (ChemoRadiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study)²⁹ demonstraram que a nQRT pode melhorar a resposta patológica completa e o prognóstico em comparação à cirurgia isolada, independentemente da histologia do tumor, adenocarcinoma ou carcinoma epidermóide⁴.

A regressão patológica do tumor tem sido relatada como o principal marcador prognóstico para pacientes com CE que receberam nQRT^{31,37,38}. Os não respondedores apresentam pior prognóstico³⁹, com maior risco de progressão da doença, ressecção tardia e exposição desnecessária à toxicidade da nQRT^{6,40}, especialmente no contexto pós-operatório^{41,42}.

Assim, a predição acurada da resposta terapêutica pode auxiliar a estimar o prognóstico dos pacientes e permitir abordagens adaptativas e individualizadas: modificação precoce do tratamento (intensificação ou descontinuação com antecipação da cirurgia^{43,11,44}) durante a neoadjuvância ou omissão da cirurgia com preservação de órgãos (abordagem de esperar para ver) após a neoadjuvância.

Os métodos diagnósticos de imagem convencional, que utilizam o tamanho do tumor como principal critério e são empregados rotineiramente para o estadiamento inicial do CE, apresentam acurácia insuficiente na predição de resposta patológica à terapia neoadjuvante^{45,17}. Resultados promissores para a predição de resposta foram obtidos usando 18F-FDG PET-TC, com acurácia variando de 76 a 85%^{46,47}, e são consistentes com o conceito de que a imagem funcional poderia apresentar maior desempenho em comparação às modalidades morfológicas convencionais.

A RM-DW é uma técnica funcional quantitativa que fornece informações (em uma escala espacial celular) relacionadas à organização microestrutural dos tecidos, celularidade e necrose, possibilitando a caracterização tissular. O ADC, um dos seus parâmetros, está emergindo como potencial biomarcador de imagem pois permite avaliar mudanças no microambiente tumoral tanto antes quanto após a terapia neoadjuvante e possui grande potencial para monitoramento e predição de resposta à nQRT nos pacientes com CE^{17,48,49,50}. Suas principais vantagens são a possibilidade de obtenção não invasiva dos dados, prescindir da utilização de agentes de contraste exógenos e de radiação ionizante, ser quantitativo, de aquisição relativamente rápida e passível de ser facilmente incorporado nas avaliações de rotina dos pacientes. Nos últimos anos há um número crescente de

publicações utilizando o ADC como parâmetro de monitoramento de resposta terapêutica em pacientes com CE, com ampla variação na população de pacientes, nas técnicas de imagem, no delineamento e nos resultados dos estudos. O objetivo deste trabalho, através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais, é avaliar o ADC na RM-DW como biomarcador de imagem na predição da resposta à terapia neoadjuvante no CE.

REVISÃO DA LITERATURA

1 EPIDEMIOLOGIA

No cenário mundial, o CE é a nona malignidade mais comum e a terceira entre os cânceres gastrointestinais, com rápido incremento da taxa de incidência, devendo afetar mais de 450.000 pessoas anualmente^{51,52-54,55}, ocupando a sexta causa de morte por câncer^{56 57,58}. Para o Brasil estimam-se 8.240 casos novos em homens e 2.550 em mulheres para cada ano do biênio 2018/2019, ocupando a 6ª e a 15ª posições, respectivamente. Desconsiderando-se os tumores de pele não melanoma, o CE em homens é o 5º mais frequente na Região Sul do Brasil (17,10/100 mil)⁵⁶.

O CE tem um prognóstico desfavorável e alta mortalidade, com taxas de sobrevida global em 5 anos raramente superiores a 35% (15% a 25%)^{4,52,59}, sendo a sobrevida em 5 anos de apenas 3,2% nos pacientes em estágio avançados⁶⁰. No momento do diagnóstico, menos de 50% dos pacientes apresentam tumores ressecáveis⁶¹.

Dois principais subtipos histológicos de CE são reconhecidos: adenocarcinoma (ACE) e carcinoma epidermóide (CEC).

2 TRATAMENTO

Atualmente, a maioria das diretrizes preconiza o tratamento endoscópico para o estágio mais precoce do carcinoma de esôfago (Tis, T1aN0) e a cirurgia

primária para o estágio T1bN0⁶². Para o câncer de esôfago em estágio clínico T2N0 (cT2N0) não há consenso quanto à estratégia ideal de tratamento⁶³.

Doenças avançadas (metastáticas ou disseminadas) e recorrências são tratadas com intenção paliativa com quimioterapia e terapias locais, como radioterapia e/ou terapias endoscópicas.

A ressecção cirúrgica é considerada o tratamento curativo padrão para o câncer esofágico localmente avançado. No entanto, os resultados decepcionantes da cirurgia isolada conduziram a abordagens terapêuticas neoadjuvantes para melhorar a sobrevida. Ensaios clínicos randomizados demonstraram um benefício prognóstico consistente da quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia sobre a cirurgia primária para o CE localmente avançado^{4,29,64} e atualmente a nQRT seguida de cirurgia é a estratégia mais promissora para melhorar o prognóstico do CE localmente avançado¹⁻⁴.

Cerca de um terço (29%) de todos os pacientes com CE tratados com nQRT não possuem células tumorais viáveis no local do tumor primário na avaliação histopatológica da amostra de ressecção cirúrgica, referida como resposta patológica completa (pCR)⁴, condição na qual a cirurgia poderia ser omitida sem redução substancial dos resultados de sobrevida. Como a esofagectomia está associada a uma morbidade considerável, mortalidade de 3-5% e prejuízo na qualidade de vida^{65,66}, especula-se que não traga benefícios e ainda possa ter um efeito prejudicial nesses pacientes. Conseqüentemente, a identificação adequada dos respondedores patológicos completos antes da cirurgia poderia conduzir a um regime de preservação de órgão, evitando a esofagectomia e suas complicações pós-operatórias.

Por outro lado, 18% dos pacientes possuem mais de 50% de células tumorais residuais viáveis no leito do tumor primário após nQRT e cirurgia sendo portanto considerados não respondedores⁴ e estariam expostos aos efeitos colaterais da nQRT sem obtenção dos seus benefícios (o regime CROSS está associado a eventos de toxicidade de grau ≥ 3 de acordo com os Critérios de Termo Comum para Eventos Adversos - CTCAE em até 13% dos pacientes⁴).

2.1 Ressecção Cirúrgica

Embora a esofagectomia com linfadenectomia em bloco tenha sido por muito tempo a única opção terapêutica com intenção curativa para pacientes com CE localizado e ressecável, a condição muito avançada da doença no momento do diagnóstico conduz a ressecções incompletas em até 25% dos pacientes, com recidiva locorregional (RLR) em 30% a 40%⁶⁷ e taxas de sobrevida em 5 anos de 34% a 36%^{4,68,69}. Nos pacientes com CE tecnicamente ressecável e fisiologicamente aptos ao tratamento cirúrgico, a cirurgia isolada resulta em uma taxa de cura inferior a 20% (doença em estágio II ou III)⁷⁰, desfavorecendo esta modalidade como terapia primária para pacientes com estágio de doença clínica maior que cT1bN0.

2.2 Quimiorradioterapia Neoadjuvante

As terapias de indução influenciam tanto aspectos locais quanto sistêmicos do CE e seus principais objetivos são reduzir a massa tumoral, aumentar a taxa de ressecção completa com intenção curativa (ressecabilidade radical, R0) e eliminar micrometástases sistêmicas prevenindo a doença metastática, com consequente

vantagem de sobrevida, embora estejam associadas a aumento da toxicidade^{67,71,72}. Os resultados do estudo CROSS²⁹, um ensaio clínico randomizado comparando prospectivamente nQRT neoadjuvante seguida de cirurgia (trimodalidade) com cirurgia isolada⁴, demonstraram que após um acompanhamento mínimo de 24 meses houve um significativo benefício de sobrevida de 13% em 5 anos a favor do braço de nQRT e cirurgia, com boa tolerância e baixa toxicidade ao regime de nQRT^{4,73}. No estudo, o CEC mostrou melhores resultados de sobrevida (sobrevida em 5 anos maior que 50%) em comparação ao ACE após tratamento com trimodalidade. Este resultado foi apoiado por metanálises que demonstraram um benefício de sobrevida de 7-13% para nQRT pré-operatória^{30,34}. A nQRT pode induzir significativa redução de volume do tumor antes da cirurgia, resultando em resposta patológica completa (pRC) em aproximadamente 30% das amostras cirúrgicas (completamente livres de células tumorais no exame patológico)^{4,6,31,37,74,75}, estando associada a aumento das taxas de sobrevida global em 5 anos de até 48-65%^{4,6,31,37}. Portanto, atualmente a combinação de quimiorradioterapia neoadjuvante (nQRT) com ressecção cirúrgica é considerada o padrão de tratamento para pacientes com CE localmente avançado ressecável dos tipos histológicos adenocarcinoma (ACE) e carcinoma epidermóide (CEC), com baixa mortalidade e morbidade, fornecendo uma maior probabilidade de controle locorregional e de ressecção radical e maior sobrevida global em comparação à cirurgia isolada^{4,29,30,64}, aumentando a sobrevida mediana de 24,0 para 49,4 meses⁴.

3 FATORES PROGNÓSTICOS

O grau de resposta à terapia neoadjuvante está associado ao prognóstico do paciente, sendo a resposta patológica completa (pRC) o fator prognóstico mais favorável a longo prazo^{4,6,29,31,37} para recorrência locorregional e sistêmica e, portanto, um marcador que favorece a sobrevida e poderia indicar a exclusão de cirurgia¹¹. Pacientes com pRC apresentam uma melhora significativa da sobrevida a longo prazo em comparação aos pacientes com resposta quase completa ou parcial. Pressupõe-se que a cirurgia possa ser excluída com segurança neste grupo selecionado de pacientes com pRC^{37,6,10,9,3}, já que em estudos de câncer retal os autores relataram resultados encorajadores em relação à viabilidade desta conduta de vigilância clínica ativa que inclui a exclusão de cirurgia e o acompanhamento clínico reiterado^{43,11}. Por outro lado, a presença de doença residual traduz agressividade e resistência do tumor à nQRT e conseqüentemente elevado potencial metastático⁷⁶.

4 RESPOSTA TERAPÊUTICA

O desfecho do paciente depende fundamentalmente da resposta à nQRT^{6,1,30} e é extremamente variável e individual⁷⁷. Nem todos os pacientes se beneficiam da terapia neoadjuvante e pouca atenção tem sido dada aos não respondedores, embora representem a maioria. Dependendo do esquema de neoadjuvância aplicado, apenas 20–50% dos pacientes respondem histopatologicamente à terapia pré-operatória com grau de regressão tumoral (GRT) 1–2, reconhecido como remissão patológica completa (pRC) ou quase completa, enquanto 50–80% não respondem, considerados como má resposta

(GRT 3–5)⁷⁸. Estes não respondedores apresentam um prognóstico significativamente pior do que aqueles que se submetem à cirurgia primária, porque perderam a janela ideal para a cirurgia e sofrem dos efeitos colaterais tóxicos da nQRT (risco de toxicidade da quimioterapia em 11-90% dos pacientes), além de estarem expostos ao risco das complicações induzidas pela radiação.

5 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A resposta a nQRT é difícil de avaliar e tradicionalmente tem sido realizada de acordo com avaliações morfológicas de imagem, como aquelas propostas pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST)^{79,80}. No entanto, a resposta dimensional é relativamente tardia e a definição precisa do tumor viável residual pode ser difícil devido à presença de tecido fibrótico / necrótico, com limitações significativas nas situações em que os tumores não podem ser medidos, onde há má reprodutibilidade de mensuração e onde lesões expansivas persistem após a terapia⁸¹. Assim, critérios de mensuração mais sofisticados e novos métodos de imagem têm sido propostos para avaliar a resposta terapêutica⁸².

5.1 Modalidades convencionais de avaliação da resposta terapêutica

As modalidades diagnósticas endoscópicas e de imagem convencional como a endoscopia (EDA) com ou sem biópsia, a ultrassonografia endoscópica (USE) e a tomografia computadorizada (TC) são usadas rotineiramente para o estadiamento e a avaliação da resposta tumoral, sendo o tamanho do tumor o principal critério utilizado. Infelizmente, estas modalidades de imagem morfológicas possuem precisão insuficiente na predição da resposta patológica^{45,17} à terapia

neoadjuvante, principalmente pela incapacidade dos critérios dimensionais em detectar pequenas massas tumorais ou extensão submucosa do tumor residual, pelo atraso entre a morte celular e a retração tumoral e pela dificuldade em diferenciar tumor viável, reação inflamatória (necrose tumoral ou edema) e fibrose, sendo esta considerada uma de suas principais limitações^{38,83-85,46}. A tomografia computadorizada (TC), utilizada preferencialmente no estadiamento inicial do CE, possui acurácia insatisfatória após a nQRT (acurácia variando de 51 a 75%)^{85,86} e tende a superestimar o tumor no estágio pré-operatório, pois é difícil distinguir o tecido tumoral remanescente da fibrose e da inflamação peritumoral induzidas pela terapia. A ultrassonografia endoscópica (USE) com ou sem biópsia também não produziu resultados satisfatórios na avaliação da resposta terapêutica. Revisões sistemáticas apontaram que as taxas de acurácia da USE para avaliar a resposta à nQRT no CE foram moderadas a fracas (27-78%)^{85,86}. A biópsia endoscópica foi muito específica (estimativa combinada de 91,0%, IC95%: 85,6-94,5%) mas pouco sensível (estimativa combinada de 34,5%, CI95%: 26,0-44,1%) para detecção de tumor primário residual após nQRT, conforme relato em recente metanálise incluindo 12 estudos⁴⁶.

5.2 Modalidades funcionais de avaliação da resposta terapêutica

As modalidades de imagens metabólicas e funcionais descrevem processos fisiológicos e celulares nos tumores possibilitando sua caracterização microestrutural e biológica. Podem detectar mudanças induzidas pelo tratamento antes que as mudanças morfológicas e volumétricas se tornem evidentes^{15,24}. E permitem antever o sucesso da terapia antes que critérios convencionais como

dimensões sejam alterados⁸⁷. A maioria dos ensaios avaliou o 18F-FDG PET-TC para determinar a resposta a nQRT, com resultados conflitantes^{77,88,89,90}. Cerca de 20 a 25% dos CE não são ávidos pelo FDG⁹ e, portanto, a avaliação da resposta metabólica é impossível nestes tumores.

6 GRAU DE REGRESSÃO TUMORAL

Os efeitos da terapia neoadjuvante no sítio primário do tumor podem ser avaliados através de uma investigação macroscópica e, particularmente, histopatológica dos espécimes ressecados⁹¹⁻⁹⁴. Vários sistemas de graduação de regressão tumoral (GRT) que classificam o grau de mudanças regressivas após o tratamento neoadjuvante^{38,78,93,95,96} foram propostos nas últimas décadas para carcinoma esofágico, gástrico e retal, com informações prognósticas relevantes. A evidência mais robusta para a associação entre o GRT e o desfecho do paciente foi demonstrada em cânceres do trato gastrointestinal superior, com melhores resultados^{31,97} nos pacientes com regressão completa do tumor. Na histologia, a regressão tumoral após terapia neoadjuvante é representada basicamente por inflamação subaguda a subcrônica, observada após os efeitos citotóxicos que ocorreram nas semanas antecedentes. Nos casos de regressão completa do tumor as células malignas são destruídas pelo tratamento citotóxico e / ou reação inflamatória subsequente e o tumor é substituído por tecido de granulação fibroso ou fibro-inflamatório. O tumor residual, em contraste, pode ser abundante ou apenas compreender pequenas células isoladas, agrupamentos que se assemelham a botões tumorais ou grupos de células tumorais⁹³. Portanto, os sistemas de graduação de regressão tumoral (GRT) visam categorizar a quantidade

de alterações regressivas após o tratamento citotóxico para fornecer informações potencialmente prognósticas, com base em achados histopatológicos objetivamente determináveis. Os tumores podem demonstrar regressão completa ou várias quantidades de tumor residual: algumas células tumorais ou grupos de células tumorais residuais esparsa em áreas de fibrose ou inflamação, que podem ser descritas como regressão subtotal; mais células tumorais residuais ou grupos de células tumorais, que podem ser descritos como regressão parcial; uma quantidade significativa de tumor com ou sem sinais de alterações regressivas, que pode ser rotulada como nenhuma regressão significativa.

Dois conceitos são utilizados para classificar o grau de regressão do tumor: estimativa percentual da quantidade de tumor residual e estimativa da relação entre tumor residual e fibrose regressiva.

Alguns sistemas de GRT amplamente usados na prática diagnóstica são o sistema de graduação de regressão do tumor de acordo com Mandard⁷⁸ e o American Joint Committee on Cancer / College of American Pathologists (AJCC / CAP)⁹⁸, que utilizam a relação tumor residual / fibrose. Os sistemas Becker⁹³, Rödel⁹⁵ e da Associação Japonesa de Câncer Gástrico⁹⁹ utilizam a porcentagem de resíduo tumoral como referência para a graduação de regressão.

O sistema de classificação Mandard, publicado em 1994, foi aplicado pela primeira vez para a categorização da regressão tumoral em carcinomas epidermóides de esôfago após tratamento neoadjuvante com cisplatina e radioterapia⁷⁸. A regressão tumoral foi classificada em cinco categorias histológicas com base na proporção de tecido tumoral viável em relação à fibrose: GRT 1 = regressão completa, isto é, fibrose sem tecido tumoral detectável; GRT 2 = fibrose

com células tumorais esparsas; GRT 3 = fibrose e células tumorais com preponderância de fibrose; GRT 4 = fibrose e células tumorais com preponderância de células tumorais; e GRT 5 = tecido tumoral sem alterações de regressão.

O GRT está correlacionado com a sobrevida livre de doença (SLD) e também foi um preditor independente de SLD na análise multivariada ao confrontar GRT 1-3 versus GRT 4-5. Desde então, o sistema Mandard tem sido um dos sistemas GRT mais amplamente usado⁹¹.

7 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA PONDERADA EM DIFUSÃO

As moléculas de água em um recipiente não biológico estão em constante movimento aleatório e desinibido (movimento browniano) modulado especialmente pela temperatura, denominado difusão livre. Nos sistemas biológicos o movimento das moléculas de água é mais restrito e menos dependente da temperatura, porque outras propriedades biofísicas exercem maior influência, como as interações com as membranas celulares hidrofóbicas e macromoléculas, troca de água entre os compartimentos intra e extracelular e tortuosidade do espaço extracelular (dependente do tamanho, organização e densidade de empacotamento das células)¹⁰⁰. A imagem ponderada em difusão (DW) é uma técnica funcional de ressonância magnética que permite a detecção da mobilidade aleatória ou movimento browniano de prótons de água nos tecidos. A difusão observada ou “aparente” da água nos tecidos é quantificada pelo coeficiente aparente de difusão (ADC), uma medida quantitativa do microambiente tecidual^{101,102} que reflete o deslocamento efetivo das moléculas de água por um determinado tempo, em um determinado volume de interesse (VOI), sendo um marcador para densidade

microestrutural¹⁶. A DW permite a caracterização tecidual ao traduzir para o contraste da imagem as variações na difusão livre de moléculas de água nos tecidos.

O movimento das moléculas de água é mais restrito em tecidos com alta densidade celular, com numerosas membranas celulares íntegras (como no tecido tumoral) pois as membranas celulares lipofílicas atuam como barreiras ao movimento das moléculas de água, nos espaços extracelular e intracelular. Já em áreas de baixa celularidade ou onde a membrana celular foi rompida o movimento das moléculas de água é menos restrito. Um ambiente com menor celularidade fornece um espaço extracelular maior para a difusão de moléculas de água que podem transpor livremente as membranas celulares defeituosas e se deslocar do compartimento extra para o intracelular^{101,102}.

O mapa de coeficientes de difusão aparente consiste em uma imagem paramétrica exibindo coeficientes derivados das imagens DW e permite quantificar a restrição da difusão em um determinado volume de interesse (VOI), estando o ADC inversamente correlacionado com a celularidade tecidual. O “valor b” representa um fator de atenuação relacionado à força dos gradientes aplicados em imagens de DW; quanto maior o valor do valor b, mais forte será o peso da difusão (medido em segundos por milímetro quadrado).

7.1 Difusão aparente

Uma sequência ponderada em T2 com aplicação de um par simétrico de gradientes de sensibilização à difusão em torno do pulso de refasagem de 180° (pulso utilizado para recolocar os prótons em fase) é a base de muitas seqüências

de DW disponíveis para uso clínico. As moléculas de água em movimento adquirem informações de fase do primeiro gradiente, mas devido ao movimento seu sinal não será completamente refasado pelo segundo gradiente, levando a uma perda de sinal. Já as moléculas estáticas de água obtêm informações de fase do primeiro gradiente de difusão, que serão refasadas pelo segundo gradiente de difusão sem uma mudança significativa na intensidade do sinal medido. Assim, o movimento livre das moléculas de água é detectado como diminuição da intensidade do sinal medido na DW. O grau de diminuição do sinal DW é proporcional ao grau de movimento da água. A sensibilidade da sequência DW ao movimento da água é facilmente variada alterando-se o parâmetro conhecido como "valor b". Moléculas de água com movimento rápido ou uma grande distância de difusão (espaço intravascular) irão sofrer diminuição do sinal com pequenos valores de b ($b = 50-100 \text{ s} / \text{mm}^2$). Por outro lado, grandes valores de b ($b = 1000 \text{ s} / \text{mm}^2$) são geralmente necessários para detecção de moléculas de água com movimento lento ou pequenas distâncias de difusão. Com o aumento dos valores de "b" o sinal diminui em outros tecidos, desaparecendo inicialmente na água livre, depois em glândulas como próstata, glândulas salivares e pâncreas e, por fim, nos tecidos que apresentam estrutura celular altamente organizada, como o fígado. Como o movimento da água está relativamente impedido em tecidos altamente compactos com tortuosidade aumentada do espaço extracelular, há menor diminuição de sinal e, portanto, tecidos muito celulares aparecem persistentemente brilhantes contra um fundo escuro nas imagens obtidas com altos valores de b, de 500 a 1000 s / mm^2 .

Nos exames de imagem de rotina, o decaimento da intensidade do sinal observado nos tecidos com valores crescentes de "b" geralmente segue um padrão

biexponencial, refletindo a contribuição dos compartimentos intra e extracelular, que possuem diferentes coeficientes de difusão, bem como a contribuição da perfusão microvascular¹³.

7.2 Análise Qualitativa da RM-DW

A DW habitualmente utiliza pelo menos dois valores b (por exemplo, $b = 0$ mm^2/s e outros valores b de 0 a 1.000 mm^2/s) para permitir uma interpretação apreciável. Geralmente, quanto maior o valor de b , maior o grau de diminuição do sinal das moléculas de água. A avaliação visual da diminuição relativa da intensidade do sinal nas imagens obtidas em diferentes valores de b , permite a detecção e caracterização de tumores e a avaliação da resposta ao tratamento em pacientes com câncer.

7.3 Análise Quantitativa da RM-DW

A análise quantitativa é possível aplicando-se diferentes valores b na DW, através do cálculo do coeficiente de difusão aparente (ADC). Na prática, a maioria das aplicações de software disponíveis comercialmente calcula a difusibilidade (unidades: mm^2/s ou $10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) usando ajuste monoexponencial para cada pixel, exibindo os valores de difusibilidade como imagens paramétricas, com áreas de difusão restrita aparecendo mais escuras em imagens em escala de cinza. Na prática oncológica, apenas medidas simples de difusibilidade da água são usadas como biomarcadores das propriedades dos tecidos. Os biomarcadores utilizados na DW incluem intensidade relativa do sinal em diferentes valores de b , coeficiente aparente de difusão (ADC total), ADC fracionado (ADC fast e ADC slow) e

anisotropia fracionária (AF)¹⁶. Na maioria dos estudos clínicos, apenas o ADC total (frequentemente transcrito como ADC, incluindo as contribuições de perfusão) e o ADC médio são relatados¹⁶.

8 CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL

O uso da DW para caracterização do tumor foi demonstrado pela primeira vez em tumores cerebrais¹⁰³. O crescimento descontrolado, uma característica fundamental do câncer, leva à alta densidade de células tumorais com perda da arquitetura normal do tecido. A DW fornece informações sobre perfusão, celularidade, tortuosidade do espaço extracelular e integridade das membranas celulares teciduais. Os tumores são frequentemente mais celulares do que o tecido do qual eles se originam e, portanto, expressam intensidade de sinal relativamente alta (difusão restrita) na DW. No entanto, os tumores diferem em sua celularidade e essa diferença pode refletir sua composição histológica e agressividade biológica. Embora tenham sido demonstradas diferenças estatísticas nos valores de ADC entre lesões benignas e malignas, usar um valor de ADC individual para caracterizar as lesões prospectivamente pode ser difícil, devido à considerável sobreposição nos valores de ADC de anormalidades benignas e malignas¹⁰⁴.

O motivo pelo qual os tumores malignos apresentam valores mais baixos de ADC é pouco compreendido, mas provavelmente está relacionado à combinação de maior celularidade, desorganização tecidual e aumento da tortuosidade do espaço extracelular, contribuindo para a redução do movimento da água.

9 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

Qualquer processo farmacológico, físico ou radioativo que cause necrose ou lise celular com perda da integridade da membrana celular e aumento do espaço extracelular implicará em aumento na difusibilidade da água tecidual, com diminuição da intensidade de sinal em imagens de alto valor b com aumento correspondente nos valores de ADC, isto é, aumento da difusão da água¹⁰⁵. Como a morte celular em resposta ao tratamento precede as alterações no tamanho da lesão, as alterações na DW podem ser um biomarcador precoce eficaz de resposta a terapias que induzem a apoptose¹⁴.

MARCO TEÓRICO

Marcadores preditores precisos para resposta terapêutica à nQRT são altamente desejáveis, embora nenhum preditor clínico, molecular e de imagem tenha alcançado um equilíbrio satisfatório entre acurácia, inocuidade e conveniência. Portanto, orientar as decisões de tratamento neoadjuvante com base no monitoramento da resposta ao tratamento pelos métodos de imagem convencionais permanece injustificado na prática atual.

A Ressonância magnética ponderada em difusão (RM-DW) é uma modalidade de imagem funcional que pode detectar alterações teciduais induzidas pela terapia neoadjuvante que geralmente precedem a resposta dimensional observável por modalidades de imagem convencionais. O ADC, um dos seus parâmetros, ao ser avaliado antes, durante e após a terapia citotóxica pode ser utilizado para prever a resposta ao tratamento neoadjuvante, ao demonstrar a lise / diminuição da celularidade e a perda da integridade das membranas celulares. Nos últimos anos houve um incremento no número de publicações utilizando o ADC como parâmetro de monitoramento de resposta terapêutica em pacientes com CE, com ampla variação na população de pacientes, nas técnicas de imagem, no delineamento e nos resultados dos estudos, sem evidências conclusivas.

A pesquisa atual propõe uma análise mais abrangente sobre o tema, ao realizar uma revisão sistemática com sumarização dos resultados utilizando o ADC, um parâmetro quantitativo da RM ponderada em difusão, como potencial biomarcador de imagem para predição de resposta terapêutica à nQRT no CE.

JUSTIFICATIVA

Considerando-se as diversas modalidades atuais para predição de resposta ao tratamento neoadjuvante no câncer de esôfago as evidências já demonstradas a respeito do uso do ADC não são conclusivas, o que pode ser melhor explorado com uma análise mais abrangente do tema (revisão sistemática) e se possível, com sumarização dos resultados (metanálise). Este estudo pretende avaliar um biomarcador de imagem como ferramenta de monitoramento de resposta à terapia neoadjuvante em pacientes com CE utilizando a RM ponderada em difusão como recurso, especialmente através de seu parâmetro quantitativo, o ADC, avaliado antes, durante e após o tratamento neoadjuvante.

OBJETIVOS

1 OBJETIVO GERAL

Identificar, avaliar e sintetizar dados consistentes da potencial contribuição do coeficiente de difusão aparente (ADC) na Ressonância Magnética (RM) ponderada em difusão (DW) como biomarcador na predição da resposta patológica à quimiorradioterapia neoadjuvante.

2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Reconhecer limiares (*thresholds*) ideais de ADC para discriminar os grupos de resposta.

REFERÊNCIAS

1. Allum, W. H., Stenning, S. P., Bancewicz, J., Clark, P. I. & Langley, R. E. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5062–5067 (2009).
2. Ando, N. *et al.* 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.* **19**, 68–74 (2012).
3. Oppedijk, V. *et al.* Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J. Clin. Oncol.* **32**, 385–391 (2014).
4. van Hagen, P. *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2074–2084 (2012).
5. Mariette, C. *et al.* Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J. Clin. Oncol.* **32**, 2416–2422 (2014).
6. Donahue, J. M. *et al.* Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann. Thorac. Surg.* **87**, 392–8; discussion 398–9 (2009).
7. Meredith, K. L. *et al.* Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 1159–1167 (2010).
8. Dittrick, G. W. *et al.* Pathologic nonresponders after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer demonstrate no survival benefit compared with patients treated with primary esophagectomy. *Ann. Surg. Oncol.* **19**, 1678–1684 (2012).
9. Stahl, M. *et al.* Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol.* **23**, 2310–2317 (2005).
10. Bedenne, L. *et al.* Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J. Clin. Oncol.* **25**, 1160–1168 (2007).
11. Maas, M. *et al.* Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **29**, 4633–4640 (2011).
12. Swisher, S. G. *et al.* Final Results of NRG Oncology RTOG 0246: An Organ-Preserving Selective Resection Strategy in Esophageal Cancer Patients

- Treated with Definitive Chemoradiation. *J. Thorac. Oncol.* **12**, 368–374 (2017).
13. Thoeny, H. C. & De Keyzer, F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* **17**, 1385–1393 (2007).
 14. Patterson, D. M., Padhani, A. R. & Collins, D. J. Technology insight: water diffusion MRI--a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **5**, 220–233 (2008).
 15. Koh, D.-M. & Collins, D. J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am. J. Roentgenol.* **188**, 1622–1635 (2007).
 16. Padhani, A. R. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* **11**, 102–125 (2009).
 17. van Rossum, P. S. N. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiother. Oncol.* **115**, 163–170 (2015).
 18. Hein, P. A. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur. J. Radiol.* **45**, 214–222 (2003).
 19. Cui, Y., Zhang, X.-P., Sun, Y.-S., Tang, L. & Shen, L. Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* **248**, 894–900 (2008).
 20. Sun, Y.-S. *et al.* Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology* **254**, 170–178 (2010).
 21. Lambregts, D. M. J. *et al.* Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. *Eur. Radiol.* **21**, 2567–2574 (2011).
 22. Koh, D.-M. & Padhani, A. R. Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. *Br. J. Radiol.* **79**, 633–635 (2006).
 23. Joye, I., Deroose, C. M., Vandecaveye, V. & Haustermans, K. The role of diffusion-weighted MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: A systematic review. *Radiother. Oncol.* **113**, 158–165 (2014).
 24. Lambrecht, M. *et al.* Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82**, 863–870 (2012).

25. Lambrecht, M. *et al.* The use of FDG-PET/CT and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol.* **49**, 956–963 (2010).
26. Li, Q. W. *et al.* Prediction of pathologic responders to neoadjuvant chemoradiotherapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Dis. Esophagus* **31**, dox121 (2017).
27. Hulscher, J. B. F. *et al.* Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N. Engl. J. Med.* **347**, 1662–1669 (2002).
28. Rustgi, A. K. & El-Serag, H. B. Esophageal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2499–2509 (2014).
29. Shapiro, J. *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **16**, 1090–1098 (2015).
30. Sjoquist, K. M. *et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* **12**, 681–692 (2011).
31. Chirieac, L. R. *et al.* Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* **103**, 1347–1355 (2005).
32. Patel, U. B. *et al.* Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3753–3760 (2011).
33. Tepper, J. *et al.* Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J. Clin. Oncol.* **26**, 1086–1092 (2008).
34. GebSKI, V. *et al.* Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* **8**, 226–234 (2007).
35. Bushan, K. & Sharma, S. Neoadjuvant chemotherapy and surgery versus surgery alone in resectable esophageal cancer. *Indian J. Cancer* **52**, 413–416 (2015).
36. Baba, Y., Watanabe, M., Yoshida, N. & Baba, H. Neoadjuvant treatment for esophageal squamous cell carcinoma. *World J. Gastrointest. Oncol.* **6**, 121–128 (2014).
37. Berger, A. C. *et al.* Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J. Clin.*

- Oncol.* **23**, 4330–4337 (2005).
38. Schneider, P. M. *et al.* Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann. Surg.* **248**, 902–908 (2008).
 39. Law, S., Fok, M., Chow, S., Chu, K. M. & Wong, J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **114**, 210–217 (1997).
 40. Chao, Y.-K. *et al.* Correlation Between Tumor Regression Grade and Clinicopathological Parameters in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Who Received Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine* **94**, e1407 (2015).
 41. Zheng, Y. *et al.* Reevaluation of Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Over the Past 20 Years. *Medicine* **94**, e1102 (2015).
 42. Achiam, M. P. *et al.* Comparative Investigation of Postoperative Complications in Patients With Gastroesophageal Junction Cancer Treated With Preoperative Chemotherapy or Surgery Alone. *Scand. J. Surg.* **105**, 22–28 (2016).
 43. Habr-Gama, A. *et al.* Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann. Surg.* **240**, 711–7; discussion 717–8 (2004).
 44. Blazeby, J. M., Sanford, E., Falk, S. J., Alderson, D. & Donovan, J. L. Health-related quality of life during neoadjuvant treatment and surgery for localized esophageal carcinoma. *Cancer* **103**, 1791–1799 (2005).
 45. van Rossum, P. S. N. *et al.* Imaging strategies in the management of oesophageal cancer: what's the role of MRI? *Eur. Radiol.* **23**, 1753–1765 (2013).
 46. van Rossum, P. S. N. *et al.* Endoscopic biopsy and EUS for the detection of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* **83**, 866–879 (2016).
 47. Heethuis, S. E. *et al.* Dynamic contrast-enhanced MRI for treatment response assessment in patients with oesophageal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *Radiother. Oncol.* **120**, 128–135 (2016).
 48. Aoyagi, T. *et al.* Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig. Surg.* **28**, 252–257 (2011).
 49. De Cobelli, F. *et al.* Apparent diffusion coefficient modifications in assessing

- gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur. Radiol.* **23**, 2165–2174 (2013).
50. Imanishi, S. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dig. Surg.* **30**, 240–248 (2013).
 51. Vos, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **390**, 1211–1259 (2017).
 52. Torre, L. A. *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* **65**, 87–108 (2015).
 53. Lepage, C., Rachet, B., Jooste, V., Faivre, J. & Coleman, M. P. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2694–2699 (2008).
 54. Pohl, H. & Welch, H. G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 142–146 (2005).
 55. Global Burden of Disease Cancer Collaboration *et al.* The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol* **1**, 505–527 (2015).
 56. INCA - Instituto Nacional de Câncer. *INCA - Instituto Nacional de Câncer* Available at: <https://www.inca.gov.br>. (Accessed: 14th January 2019)
 57. Tiling, R. *et al.* [Breast scintigraphy using 99mTc-sestamibi--use and limitations]. *Nuklearmedizin* **41**, 148–156 (2002).
 58. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–86 (2015).
 59. Pennathur, A., Gibson, M. K., Jobe, B. A. & Luketich, J. D. Oesophageal carcinoma. *Lancet* **381**, 400–412 (2013).
 60. Herszényi, L. & Tulassay, Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **14**, 249–258 (2010).
 61. Enzinger, P. C. & Mayer, R. J. Esophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 2241–2252 (2003).
 62. Samson, P. *et al.* Clinical T2N0 Esophageal Cancer: Identifying Pretreatment Characteristics Associated With Pathologic Upstaging and the Potential Role for Induction Therapy. *Ann. Thorac. Surg.* **101**, 2102–2111 (2016).
 63. Markar, S. R. *et al.* Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur. J. Cancer* **56**, 59–68 (2016).

64. Cunningham, D. *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* **355**, 11–20 (2006).
65. Djärv, T., Lagergren, J., Blazeby, J. M. & Lagergren, P. Long-term health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer. *Br. J. Surg.* **95**, 1121–1126 (2008).
66. Mc Cormack, O. *et al.* New-onset atrial fibrillation post-surgery for esophageal and junctional cancer: incidence, management, and impact on short- and long-term outcomes. *Ann. Surg.* **260**, 772–8; discussion 778 (2014).
67. Kelsen, D. P. *et al.* Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1979–1984 (1998).
68. Refaely, Y. & Krasna, M. J. Multimodality therapy for esophageal cancer. *Surg. Clin. North Am.* **82**, 729–746 (2002).
69. Omloo, J. M. T. *et al.* Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann. Surg.* **246**, 992–1000; discussion 1000–1 (2007).
70. Rice, T. W. *et al.* Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis. Esophagus* **22**, 1–8 (2009).
71. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* **359**, 1727–1733 (2002).
72. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) **91**, 2165 (John Wiley & Sons, Ltd, 1996).
73. van Meerten, E. *et al.* Pathological analysis after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: the Rotterdam experience. *J. Surg. Oncol.* **100**, 32–37 (2009).
74. Rohatgi, P. *et al.* Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer* **104**, 2365–2372 (2005).
75. Rizk, N. P. *et al.* American Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* **25**, 507–512 (2007).
76. Rohatgi, P. R. *et al.* Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* **104**, 1349–1355 (2005).
77. Sendler, A. Metabolic response evaluation by PET during neoadjuvant treatment for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction.

- Recent Results Cancer Res.* **182**, 167–177 (2010).
78. Mandard, A. M. *et al.* Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* **73**, 2680–2686 (1994).
 79. Nishino, M., Jagannathan, J. P., Ramaiya, N. H. & Van den Abbeele, A. D. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am. J. Roentgenol.* **195**, 281–289 (2010).
 80. Yaghami, V., Miller, F. H., Rezai, P., Benson, A. B., 3rd & Salem, R. Response to treatment series: part 2, tumor response assessment—using new and conventional criteria. *AJR Am. J. Roentgenol.* **197**, 18–27 (2011).
 81. Husband, J. E. *et al.* Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br. J. Cancer* **90**, 2256–2260 (2004).
 82. Benjamin, R. S. *et al.* We should desist using RECIST, at least in GIST. *J. Clin. Oncol.* **25**, 1760–1764 (2007).
 83. Kwee, R. M. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of ¹⁸F FDG PET: a systematic review. *Radiology* **254**, 707–717 (2010).
 84. Chen, Y.-M., Pan, X.-F., Tong, L.-J., Shi, Y.-P. & Chen, T. Can ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl. Med. Commun.* **32**, 1005–1010 (2011).
 85. Westerterp, M. *et al.* Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy—systematic review. *Radiology* **236**, 841–851 (2005).
 86. Yip, C., Cook, G. J. R., Landau, D. B., Davies, A. & Goh, V. Performance of different imaging modalities in assessment of response to neoadjuvant therapy in primary esophageal cancer. *Dis. Esophagus* **29**, 116–130 (2016).
 87. Padhani, A. R. & Miles, K. A. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* **256**, 348–364 (2010).
 88. Westerterp, M., Van Westreenen, H. L., Sloof, G. W., Plukker, J. T. M. & Van Lanschot, J. J. B. Role of positron emission tomography in the (re-)staging of oesophageal cancer. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 116–122 (2006).
 89. Brücher, B. L. *et al.* Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann. Surg.* **233**, 300–309 (2001).
 90. Smithers, B. M. *et al.* Positron emission tomography and pathological evidence of response to neoadjuvant therapy in adenocarcinoma of the esophagus. *Dis.*

Esophagus **21**, 151–158 (2008).

91. O'Neil, M. & Damjanov, I. Histopathology of colorectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy. *Open Pathol. J.* **3**, 91–98 (2009).
92. Langer, R. *et al.* Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod. Pathol.* **22**, 1555–1563 (2009).
93. Becker, K. *et al.* Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* **98**, 1521–1530 (2003).
94. Chang, F., Deere, H., Mahadeva, U. & George, S. Histopathologic examination and reporting of esophageal carcinomas following preoperative neoadjuvant therapy: practical guidelines and current issues. *Am. J. Clin. Pathol.* **129**, 252–262 (2008).
95. Rödel, C. *et al.* Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**, 8688–8696 (2005).
96. Swisher, S. G. *et al.* Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann. Surg.* **241**, 810–7; discussion 817–20 (2005).
97. Becker, K. *et al.* Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann. Surg.* **253**, 934–939 (2011).
98. Amin, M. B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. *CA Cancer J. Clin.* **67**, 93–99 (2017).
99. Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. *Esophagus* **14**, 1–36 (2017).
100. Le Bihan, D. *et al.* Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* **168**, 497–505 (1988).
101. Sugahara, T. *et al.* Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J. Magn. Reson. Imaging* **9**, 53–60 (1999).
102. Gauvain, K. M. *et al.* Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* **177**, 449–454 (2001).
103. Provenzale, J. M., Mukundan, S. & Barboriak, D. P. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* **239**, 632–649 (2006).
104. Taouli, B. *et al.* Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of

- focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* **226**, 71–78 (2003).
105. Moffat, B. A. *et al.* Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 5524–5529 (2005).
 106. Moher, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* **4**, 1 (2015).
 107. University of Bristol. QUADAS | Bristol Medical School: Ciências da Saúde da População | Universidade de Bristol. Available at: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/>. (Accessed: 25th December 2018)
 108. Schwarzer, G., Carpenter, J. R. & Rücker, G. *Meta-Analysis with R*. (Springer, 2015).
 109. Team, R. C. R: A language and environment for statistical computing. *uvigo.es*
 110. Fang, P. *et al.* Multimodal Imaging of Pathologic Response to Chemoradiation in Esophageal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* (2018). doi:10.1016/j.ijrobp.2018.02.029
 111. Heethuis S.E. *et al.* DW-MRI and DCE-MRI are of complementary value in predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Acta Oncol.* 1–8 (2018).
 112. Hao, D. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell cancer. *J. Clin. Orthod.* **35**, e15510–e15510 (2017).
 113. Li Q. *et al.* Early identification of pathological nonresponders to neoadjuvant chemoradiation therapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **96**, E189–E190 (2016).
 114. Fang P. *et al.* Early apparent diffusion coefficient change during neoadjuvant chemoradiation predicts pathologic and clinical response in esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **96**, E174 (2016).
 115. Decker, G. *et al.* Intensity-modulated radiotherapy of the prostate: dynamic ADC monitoring by DWI at 3.0 T. *Radiother. Oncol.* **113**, 115–120 (2014).
 116. Vandecaveye, V. *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **82**, 1098–1107 (2012).
 117. Padhani, A. R. Functional MRI for anticancer therapy assessment. *Eur. J.*

- Cancer* **38**, 2116–2127 (2002).
118. Thoeny, H. C. & Ross, B. D. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* **32**, 2–16 (2010).
 119. Mardor, Y. *et al.* Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol.* **21**, 1094–1100 (2003).
 120. Pickles, M. D., Gibbs, P., Lowry, M. & Turnbull, L. W. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn. Reson. Imaging* **24**, 843–847 (2006).
 121. Vandecaveye, V. *et al.* Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur. Radiol.* **20**, 1703–1714 (2010).
 122. Kwee, R. M. *et al.* Interobserver reproducibility of diffusion-weighted MRI in monitoring tumor response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *PLoS One* **9**, e92211 (2014).
 123. Wang, L. *et al.* Investigation of using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate the therapeutic effect of esophageal carcinoma treatment. *Oncol Res Treat* **37**, 112–116 (2014).
 124. MacGregor, T. P., Maughan, T. S. & Sharma, R. A. Pathological grading of regression following neoadjuvant chemoradiation therapy: the clinical need is now. *J. Clin. Pathol.* **65**, 867–871 (2012).

ARTIGO ORIGINAL

1 ARTIGO EM INGLÊS

Apparent Diffusion Coefficient as a Predictor of Pathologic Response To Neoadjuvant Therapy in Esophageal Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis

Leticia Maffazzioli^{1,2}, Mariana B. Zilio^{2,3}, Alexandre L. Klamt^{2,4}, Juliana A. Duarte¹, Guilherme S. Mazzini³, Vinicius J. Campos², Marcio F. Chedid,^{2,3} and Richard R. Gurski^{2,3}

1 – Division of Radiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Rua Ramiro Barcelos 2350, 2nd Floor, Porto Alegre 90035-903, Brazil

2 – Post-Graduation Program in Medicine: Surgical Sciences, Medical School of UFRGS, Porto Alegre, Brazil

3 – Division of Gastrointestinal Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Medical School of UFRGS, Porto Alegre, Brazil

4 – Division of Gastroenterology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Medical School of UFRGS, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

Objective: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) has been incorporated into clinical practice. Evaluation of quantitative assessment of water diffusion restriction by the apparent diffusion coefficient (ADC) in DWI as a predictor of pathologic response (pCR) to neoadjuvant therapy (nCRT) in patients with esophageal cancer (EC). **Methods:** The MEDLINE, EMBASE, and Google Scholar databases were systematically searched for studies using ADC to evaluate response to neoadjuvant therapy in patients with EC. Methodological quality of the studies was evaluated with QUADAS tool. Data from eligible studies were extracted and evaluated by two independent reviewers. Meta-analyses were performed comparing mean ADC values between responders and nonresponders to nCRT in three different scenarios: baseline absolute values (BL); percent change between intermediate (IM) values and baseline (BL); and percent change between final follow-up (FU) value and baseline (BL). **Results:** Seven studies (n=158 patients) were included. Responders exhibited a statistically significant percent increase in ADC during nCRT (mean difference [MD] 21.06%, 95%CI=13.04-29.09; I²=49%; p=0.12). A similar increase was identified in the pRC versus npRC subgroup (MD=25.68%, 95%CI=18.87-32.48; I²=0%; p=0.60). At the end of treatment, responders also exhibited a statistically significant percent increase in ADC (MD=22.49%, 95%CI=9.94-35.05; I²=0%; p=0.46). BL ADC was not associated with any definition of pathologic response (MD=0.11%, 95%CI= -0.21-0.42; I²=85%; p<0.01). **Conclusion:** These results suggest that ADC can be used as a predictor of pathologic response, with a statistically significant association between percent ADC increase during and after treatment and pCR. ADC may serve as a tool to help guiding clinical decisions.

Keywords:

1. Esophageal Neoplasms;
2. Diffusion Magnetic Resonance Imaging;
3. Neoadjuvant therapy;
4. Chemoradiotherapy.

Key Points:

- DWI is routinely included in MRI oncological protocols
- ADC can be used as a predictor of pathologic response, with a statistically significant association between percent ADC increase during and after treatment and pCR

Abbreviations: Apparent diffusion coefficient (ADC), Baseline (BL), Confidence interval (CI), Computed tomography scan (CT), Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI), Esophageal Cancer (EC), Endoscopy (EGD), Endoscopic ultrasound (EUS), Follow-up (FU), Good response (GR), Intermediate (IM), Mean difference (MD), Magnetic resonance imaging (MRI), Neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT), magnetic resonance imaging (DWI), non-complete pathologic response (ncPR), complete pathologic response (pCR), Positron-emission computed tomography scan (PET-CT), Poor response (PR), PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols), International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2), Tumor regression grade (TRG), Ultrasound (US).

Introduction

Esophageal cancer (EC) is a frequent malignancy with poor prognosis and low long-term survival rates [1]. In locally advanced resectable EC, neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) currently represents the standard of care [2-4]. It provides higher rates of complete resection and survival, in addition to potentially being able to induce pathologic complete response (pCR) and improve prognosis compared with surgery alone, regardless of tumor histology [2].

Pathologic regression has been reported as the leading favorable prognostic marker for EC patients receiving nCRT [3-7]. Tumor response may be evaluated after half of the dose regimen of nCRT is administered. Early imaging evaluation is sometimes used to modify treatment strategy. Non-responders (but still without distant metastases) may be selected for interruption of nCRT and anticipation of esophagectomy [8,9].

Computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) are routine tools for staging and evaluation of tumor response to treatment. However, they may not be sufficiently accurate to predict pathologic response to neoadjuvant therapy [10,11]. Apparent diffusion coefficient (ADC) is capable of portraying microstructural organization and cellularity and reveals the presence of tissue necrosis. ADC has the ability to provide information on a cellular scale that reflects changes in the tumor microenvironment before and after neoadjuvant therapy. Thus, ADC is considered a new potential imaging biomarker for EC response to nCRT. The aim of this study was to perform a systematic review and meta-analysis of observational studies evaluating ADC as an imaging biomarker and predictor of response to neoadjuvant therapy in EC (Fig.1).

Methods

Protocol and registry

This systematic review and meta-analysis followed the recommendations of the PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) statement and was entered into the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) with accession number CRD42018104353.

Search strategies and study selection

Two authors (LMS, a radiologist; MBZ, a gastroenterological surgeon) independently performed a computer-aided formal search of the MEDLINE (via PubMed) and Embase databases to find relevant original publications on the use of DWI in patients with EC undergoing nCRT, without date or language restrictions. We have not assessed other literature sources such as OpenGrey, ClinicalTrials.gov or the National Cancer Institute's clinical trial database. The searching strategy is detailed as supplement 1.

The eligibility criteria were applied to the titles and abstracts of the retrieved articles by the two the independent investigators. The full-text version of each potentially eligible article, as well as of those with abstracts that lacked the information necessary to determine summary exclusion, was retrieved. The full texts were then reviewed to definitively determine whether the study was eligible for inclusion. If the investigators disagreed or were unsure regarding the inclusion or exclusion of a particular study, eligibility was decided by consensus. From each included study, information regarding patient characteristics and the technical parameters and timing of MRI was collected (Tables 1 and 2).

Pathologic response Author, year	Study design	No. included	No. excluded	Gender		Age	Histology			Clinical stage	Chemotherapy	Radioterapy	Response assessment	Proportion of responders
				M	F		Adeno	SCC	ASC					
pCR x npCR														
Fang P et al, 2018	Single-center	20	0	20	0	62.1 +/- 8.0	85%	15%	0	II-III	5-FU docetaxel	50.4 Gy 1.8 Gy/dia	Mandard	25%
Fang P et al, 2016	Single-center	29	15	NR	NR	NR	NI	NI	NI	NR	NR	NR	NR	29%
Van Rossum et al, 2015	Multicenter	23	3	17	3	61.3 +/- 7.1	75%	25%	0	NR	Carboplatin + paclitaxel	41.4 Gy 1.8 Gy/dia	Mandard	20%
GR x PR														
Heethuis S et al, 2018	Multicenter	46	12	29	5	62.4 +/- 10.1	85%	11%	4%	NR	Carboplatin + paclitaxel	41.4 Gy 1.8 Gy/dia	Mandard	49%
Hao D et al, 2017	Single-center	19	0	NR	NR	NR	0	100%	0	NR	NR	NR	NR	42%
Li Q et al, 2017	Single-center	28	0	25	3	56.86 +/- 6.47	0	100%	0	II-III	Vinorelbine / docetaxel + cisplatin	40-44 Gy	Mandard	74%
Li Q.-W. et al, 2016	Single-center	23	0	NR	NR	NR	0	100%	0	NR	NR	NR	Mandard	26%

Note: pCR: TRG 1; npCR: TRG ≥2; GR: TRG 1-2; PR: TRG 3-5; NR: not reported

Table 1: Characteristics of the included studies

STUDY, YEAR	MAGNETIC FIELD	b-value	Tumor delineation	MRI		
				BL	IM	FU
Fang P et al, 2018	3.0T	NR	volume	NI	2 wks	4-6 wks
Heethuis S et al, 2018	1.5 T	0/200/ 800	volume	6 days	2-3 wks	3-9 wks
Li Q.-W. et al, 2016	N	NR	N	7 days	N	5 days
Hao D et al, 2017	NR	NR	NR	7 days	N	NR
Li Q et al, 2017	1.5T	0/700	slice (2D)	2 wks	N	4-6 wks
Van Rossum et al, 2015	1.5T	0/200/ 800	volume	2 wks	2 wks	3-9 wks
Fang P et al, 2016	NR	0/200/ 800	volume	NI	11-12 days	4-6 wks

Table 2: Technical parameters and timing of MRI.

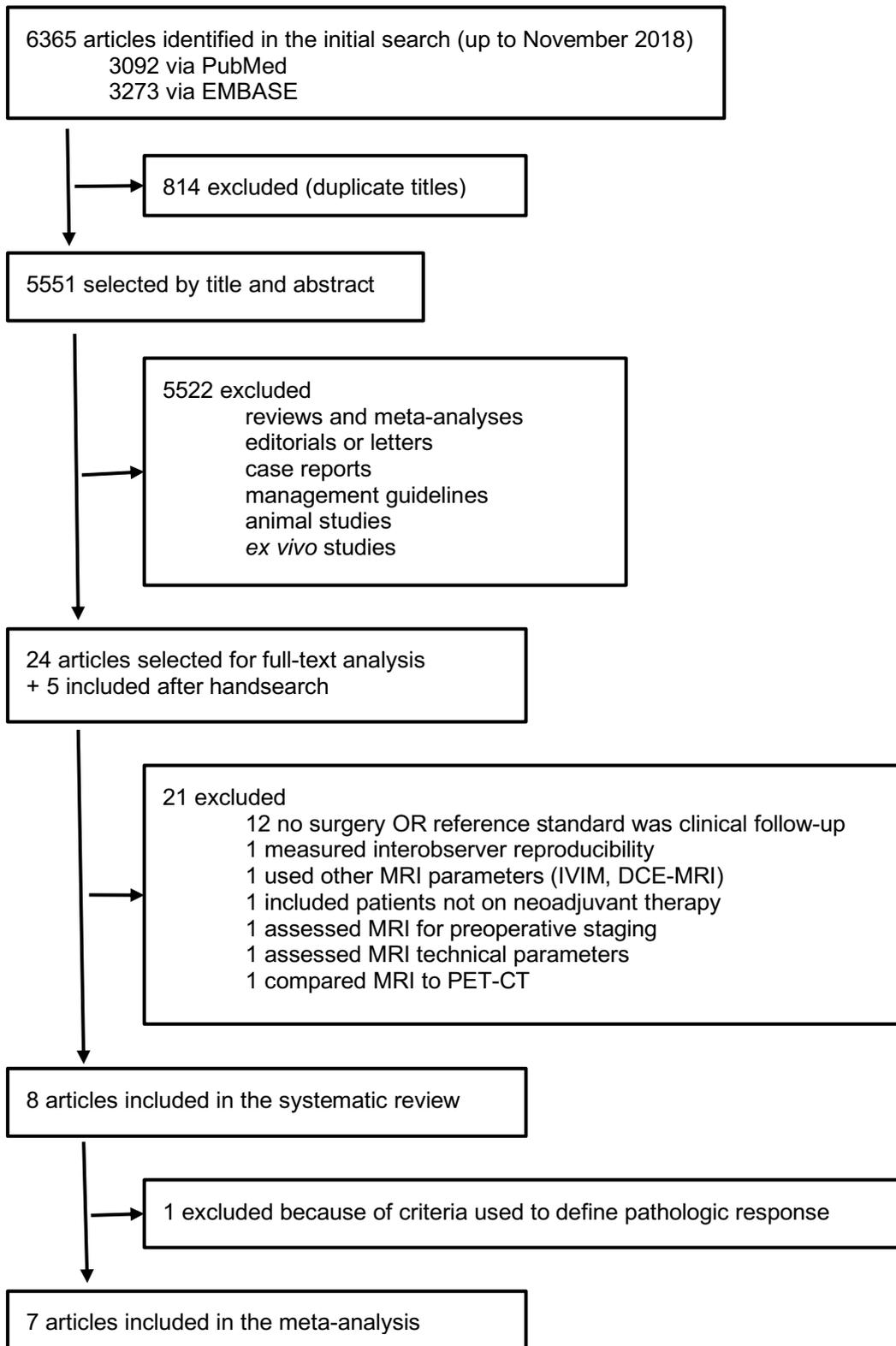


Figure 1: Flow diagram of study selection.

Data extraction and assessment of methodological quality

The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) [12] tool was used to evaluate the methodological quality of the included articles (Figure 2). The QUADAS-2 tool comprises four domains: patient selection; index test; reference standard and flow and timing. Each domain is evaluated in terms of risk of bias and the first three domains also are assessed for applicability. The reviewers (LMS and MBZ) independently extracted the data (Supplementary Table 1), with any discrepancies resolved by consensus.

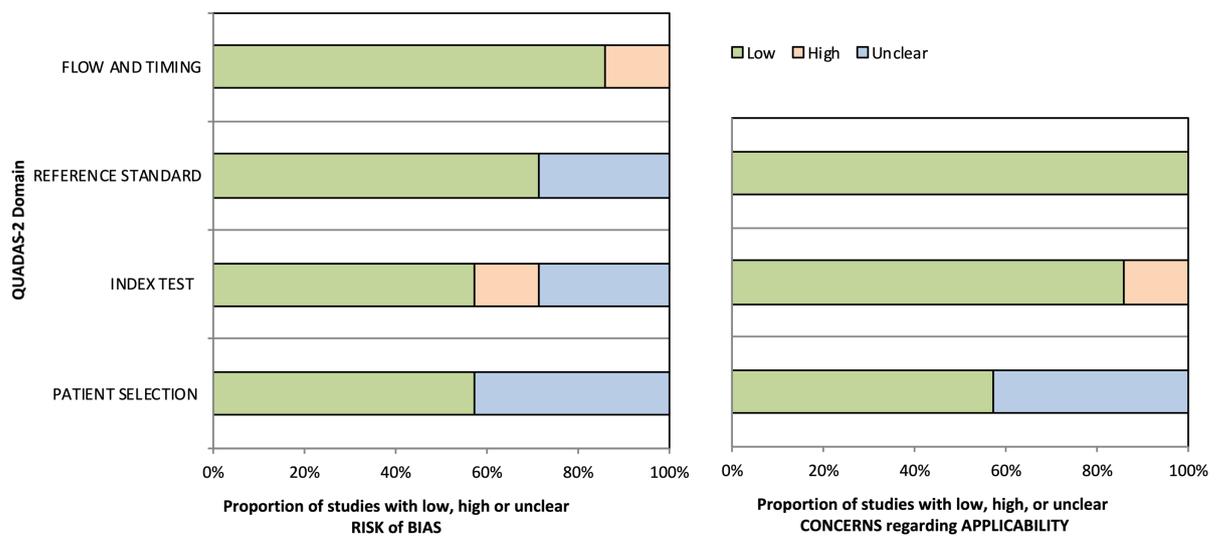


Figure 2: Quality assessment of included studies.

Data analysis

When possible, results were summarized by meta-analysis, using the DerSimonian and Laird random-effects method as variance estimator. Meta-analyses were carried out comparing mean ADC values between responders and

nonresponders to neoadjuvant therapy in three scenarios: absolute baseline (BL) values; percent change between intermediate (IM) values and BL; and percent change between final value at follow-up (FU) and BL. Subgroup analyses were performed according to the classification used by each original study to define responders and nonresponders. When necessary, the standard deviation was imputed as the median of the standard deviations described in the other studies included in the same analysis. Heterogeneity between studies was evaluated with the I² test. Results are presented as mean difference between groups and 95% confidence interval (95%CI). Analyses were conducted in R version 3.5.1, using the meta package, version 4.9-2 [13,14]. Data not summarized in the meta-analyses will be presented descriptively.

Subgroup analysis

Separate analyses of the results were carried out according to the criteria adopted in the original studies to define responders and nonresponders. The first outcome measure of interest was pathologic complete response (pCR, TRG 1) versus non-pCR (npCR, TRG \geq 2). For the second analysis, the outcome measure was good response (GR, TRG 1-2) versus poor response (PR, TRG \geq 3). According to the classification system used by the authors, patients were stratified into subgroups of responders/pathologic complete response (pCR, TRG 1) versus nonresponders (npCR, TRG \geq 2) or good responders (GR, TRG 1–2) versus poor responders (PR, TRG \geq 3). In five of the seven studies [11, 15, 17, 18, 20], the criterion used to assess treatment response was the TRG classification system proposed by Mandard [22]. The two other studies did not report this information. Histopathologic

assessment of the resection specimen was performed according to Mandard, with a tumor regression grade (TRG) ranging from 1 (pCR) to 5 (absence of regressive changes). Two approaches were applied to discriminate between response to treatment: an analysis was performed to differentiate between patients with good (GR, TRG \leq 2) versus poor response (no GR or PR, TRG \geq 3), and pathologic complete response (pCR, TRG1) versus no pathologic complete response (no-pCR or npCR, TRG \geq 2).

Results

The search strategy yielded 3092 articles from MEDLINE, 3273 from EMBASE, and 814 duplicate titles. Five additional articles were retrieved through the handsearch and Google Scholar. Review of titles and abstracts resulted in 5551 articles potentially eligible for inclusion. Of these, 29 were selected for possible inclusion and their full-text versions retrieved. After full-text review, 21 studies were excluded: 12 because the patients did not undergo surgical resection, or the reference standard was clinical follow-up; one because it measured the interobserver reproducibility; four studies because they used other diagnostic methods, IVIM (incoherent intravoxel movement)-MRI or DCE-MRI for evaluation of tumor perfusion; one for evaluating patients not on neoadjuvant therapy; one because MRI was used for preoperative staging; one because it evaluated the DWI technique itself; and one which compared MRI to PET-CT. Of the eight studies ultimately included in the systematic review [11,15,16,17-21], one [16] was excluded because of the definition of response used by the authors, with stratification of TRG 1/2/3 patients as responders and TRG 4/5 as nonresponders.

Study characteristics

All seven studies included in this review were prospective, published between 2013 and 2018, and met all inclusion criteria. The main characteristics of the seven studies included in the meta-analysis are shown in Tables 1 and 2. The mean radiation dose was 45.12 Gy (range=40.0-50.4), distributed across 1.8-Gy fractions. Two studies used 5-fluorouracil (with cisplatin or docetaxel), two used carboplatin and paclitaxel, and one study used vinorelbine bitartrate or docetaxel and cisplatin.

Scans were performed in 1.5-T systems (n=4) and a 3-T device (n=1) and was not provided in two. Six studies performed pre-nCRT/baseline (BL) MRI and four performed intermediate (IM) MRI (i.e., during nCRT); on average, scans were obtained 2 weeks after initiation of treatment (except in one study, in which MRI was performed 5 weeks after initiation of nCRT).

Six studies performed MRI after completion of nCRT, i.e., during follow-up (FU): 4 to 6 weeks after completion of nCRT in three studies, 3 to 9 weeks in three others, and in 1 to 2 weeks in one study. Three studies used three b-values (0/200/800), two studies used two b-values (0/600 and 0/700), and two studies did not report this information.

In four of the seven studies, the measurements were obtained from three-dimensional data (tumor volume), and in one study, from two-dimensional (slice) acquisitions. Two studies did not report this information. Table 2 describes the time elapsed between onset of nCRT and the intermediate (IM) and post-treatment/follow-up (FU) time points.

According to the classification system used by the authors, patients were stratified into subgroups of responders (pCR) versus nonresponders (npCR) or good

responders (GR) versus poor responders (PR). In five of the seven studies [11,15,18,20], the criterion used to assess treatment response was the TRG classification system proposed by Mandard [22]. The two other studies did not report this information.

The study by De Cobelli et al [16] was excluded from meta-analysis because of the definition of pCR used by the authors, i.e., stratification of TRG 1/2/3 patients as responders and TRG 4/5 as nonresponders. The reason for the exclusion of this study was the discrepancy of the criteria utilized compared with the other seven studies that were included in our meta-analysis. The study by Fang et al. [21] was excluded from meta-analysis of mean absolute baseline ADC values because this information was not reported.

The following quantitative ADC parameters were summarized by meta-analysis: mean absolute baseline values in six studies [11,15,17-20] (Figure 3); percent change in mean ADC values from baseline to intermediate in four studies [11,17,18,21] (Figure 4); and percent change in mean ADC values from baseline to follow-up in six studies [15,18-21] (Figure 5), with subgroup analyzes according to the criteria adopted in the studies to define pathologic response pCR (TRG 1) versus npCR (TRG ≥ 2) and GR (TRG 1-2) versus PR (TRG ≥ 3).

Baseline (BL) values

Figure 3 displays the relationship among the baseline tumor ADC and the response to nCRT. On pooled evaluation of the six included studies (N = 145 patients), baseline tumor ADC was not significantly associated with pathologic response (MD 0.11, 95%CI -0.21 to 0.42; $I^2 = 85\%$; $p < 0.01$).

Two of the total six studies included in this meta-analysis evaluated the outcome of complete response (pCR) versus no complete response (npCR) (N = 40 patients). In this subgroup analysis, the mean absolute baseline ADC values were significantly lower in responders as compared to nonresponders (MD -0.29, 95%CI -0.55 to -0.04; $I^2 = 41\%$; $p = 0.19$).

The additional four studies (N = 105 patients) evaluated the relationship between the mean baseline ADC values to good response (GR) versus PR. There was no association between the mean baseline ADC values and response to nCRT (MD 0.30, 95%CI -0.02 to 0.61; $I^2 = 74\%$; $p < 0.01$).

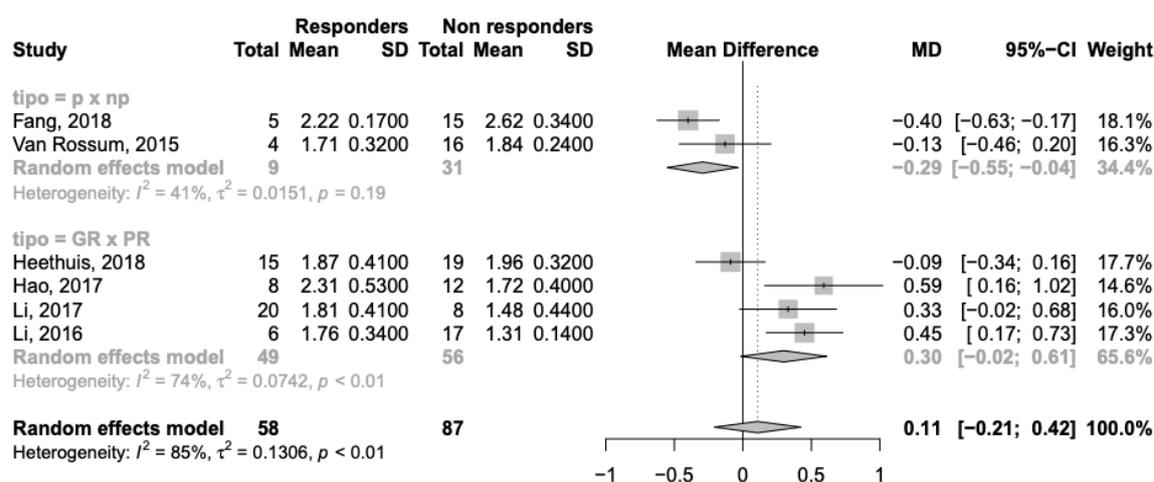


Figure 3: Forest plot representing mean absolute baseline ADC values.

Percent change in mean ADC values during nCRT (IM)

Four studies (N = 88 patients) were included in the overall analysis of percent change in ADC values measured during nCRT. On overall evaluation, a relative increase in ADC of approximately 21.06% was observed among responders (MD 21.06%, 95%CI 13.04 to 29.09; $I^2 = 49\%$; $p = 0.12$).

Three out of these four studies (N = 54 patients) evaluated response to nCRT as pCR versus npCR. A significant association between change in ADC during the first 2 to 3 weeks of nCRT (IM) and histopathological tumor regression in the pCR versus npCR was detected in this subgroup analysis. In this context, responders showed a 25.68% increase in ADC as compared to npCR (MD 25.68%, 95%CI 18.87 to 32.48; $I^2 = 0\%$; $p = 0.60$). In the GR versus PR subgroup analysis (a single study, N = 34 patients), responders also showed a percent increase in ADC (MD 13.84%, 95%CI 5.83 to 21.84; heterogeneity not applicable).

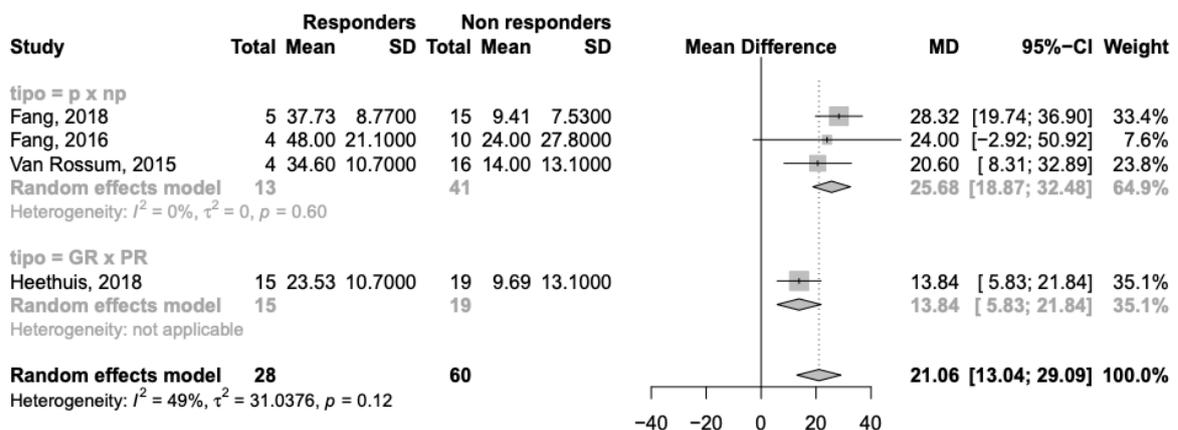


Figure 4: Forest plot representing the percent change in intermediate ADC values (during neoadjuvant therapy) from baseline.

Percent change in mean ADC values at the end of treatment (FU)

Five studies (N = 138 patients) were included in the overall analysis of percent change in ADC values at the end of nCRT (FU) as compared to baseline. A statistically significant increase in ADC values was found in responders (MD 22.49%, 95%CI 9.94 to 35.05; $I^2 = 0\%$; $p = 0.46$).

On subgroup analysis, in the two studies evaluating response to nCRT as pRC versus npRC (N = 34 patients), a mean 33.64% increase in ADC was observed among responders (MD 33.64%, 95%CI 12.33 to 54.94; $p = 0.53$). The remaining four studies evaluated response to nCRT as GR versus PR (N = 104 patients). In this subgroup analysis, a relationship between the increase in ADC and response to nCRT also was detected (MD 16.56%, 95%CI 1.02 to 32.11; $I^2 = 0\%$; $p = 0.45$).

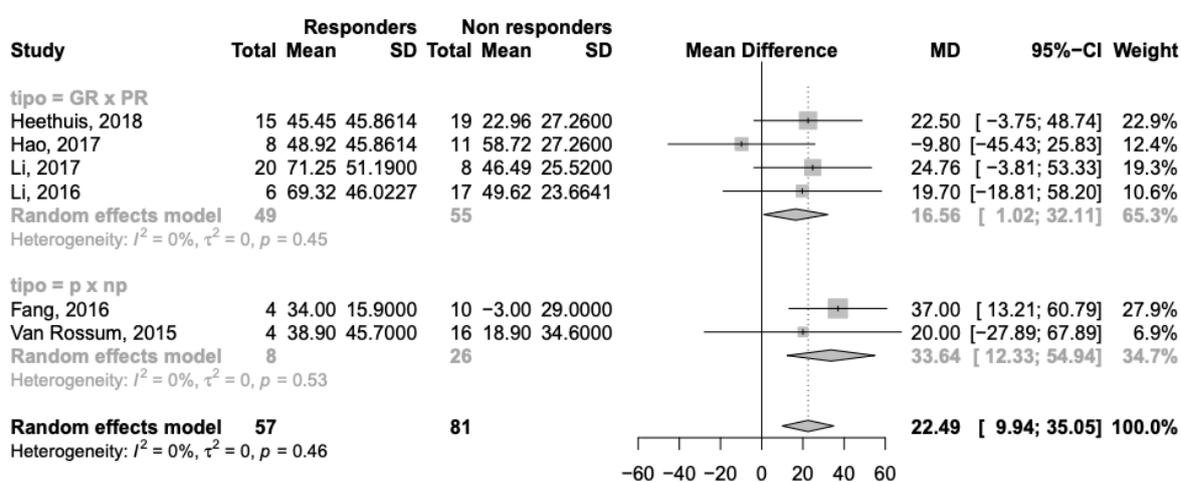


Figure 5: Forest plot representing the percent change in final ADC values (after completion of neoadjuvant therapy) from baseline.

Discussion

This systematic review and meta-analysis investigated ADC as a predictor of pathologic response of EC to nCRT. ADC values were evaluated in three moments: BL, IM, and FU. This study detected that the mean percent changes in these values at IM and at FU are predictors of pathologic response to nCRT in EC. During cytotoxic therapy, cell death leads to loss of cell membrane integrity and reduction of cell density, which causes an increase in ADC values. This explains why ADC has recently emerged as a potential biomarker of response to cancer therapy [23–

28]. ADC is inversely correlated with tissue cellularity [29]. The change in ADC on MRI performed during treatment (IM time point) was able to completely discriminate pCR from npCR and could serve as an early imaging biomarker to discriminate the pathologic response to chemoradiation in EC after 2 weeks of nCRT. At the end of neoadjuvant therapy (FU), our results demonstrated a significant association between percent increase in ADC and responder status; this trend was also observed on subgroup analysis. However, this systematic revision and meta-analysis did not observe any significant association of baseline ADC with pathologic outcome, except in the pCR versus npCR subgroup, with higher baseline ADC values in non-responders. In previous studies neoadjuvant therapy on liver, head and neck, and brain tumors, the change in ADC at the IM-MRI was the most significant discriminative measure of patients as pCR versus non-pCR, with a threshold of 28% [23, 30–34]. Classically, the low baseline ADC values found in most tumors have been attributed to increased cell density. However, this remains a point of contention because diffusibility is influenced by extracellular fibrosis, the shape and size of intercellular spaces, and other microscopic features of tissue (in this context, tumor) organization [37]. The wide range of ADC values obtained can be explained by biological variation within the tumors [35]. Contradictory findings on the utility of baseline ADC value to predict pathologic response were published in three previous studies; however, there were relevant differences in tumor histology, DWI protocol, and the reference standard used [16, 24, 36]. This also suggests the inability of pretreatment (baseline) ADC values to accurately identify prognostic indicators of treatment response that could be used to guide individualized treatment decisions from the outset. One study found that patients with esophageal squamous cell carcinoma with a higher baseline ADC responded better to chemoradiation [24],

whereas another found significantly higher baseline ADC values in non-responders [16], and the third study found no significant association between baseline ADC and response [36]. In the latter study, Hao et al [19] explored the potential value of DWI parameters for the prediction of response to nCRT in squamous cell carcinoma of the esophagus and found significantly higher baseline ADC values in complete responders and good responders. In a recent study that evaluated the role of ADC in EC response to nCRT, Kozumi et al detected that pretreatment ADC parameters were not predictive imaging biomarkers for tumor response to CRT in patients with EC (squamous cell subtype) [38]. MRI could be used as a tool for estimating the tumor volume of EC pre- and post-nCRT as a marker of tumor response to neoadjuvant treatment, as described by Wu et al [39]. Although post-contrast MRI was not evaluated in the present, it has been shown as a promising tool for the evaluation of EC response to nCRT [40]. The present study is subject to a few limitations. A small number of studies (six) fulfilled the criteria for inclusion in this analysis. Also, the heterogeneity in methods of data measurement (slice versus volume) of the included studies is an other limitation. The heterogeneity in the outcome measurements (pCR versus nPCR and GR versus PR) is an additional concern. We were unable to establish optimal thresholds for discrimination of responder groups due to a lack of data. However, the results of the cohort studies investigating the ADC were conflicting and there was no prior meta-analysis evaluating this subject in the literature. Thus, although with some limitations, the present meta-analysis was able to quantify the value of the ADC as an imaging biomarker of EC response to nCRT. Markedly, ADC was associated both with response after conclusion of nCRT and with response during the first 3 weeks of nCRT. In conclusion, we found a significant association of percent increase in ADC

with response to nCRT values both during (IM) and after completion of neoadjuvant therapy (FU). These results suggest that ADC can be used as a predictor of pathologic response of EC to nCRT, with an especially significant association between percent ADC increase during (after 3 weeks of nCRT) treatment and pCR. ADC is a tool to help guiding clinical decisions. Patients without a significant percent increase in IM ADC (indicative of poor response to nCRT) would qualify for discontinuation of nCRT and adoption of other treatment regimens, perhaps even to early esophagectomy. On the other hand, a significant percent increase in ADC at IM is regarded as a favorable response to nCRT. Thus, this group of patients should continue nCRT until completion. Percent ADC increase at FU was shown to be related to pCR in this study. It seems that ADC could be used as a surrogate for pCR. Perhaps, patients with a percent ADC increase at FU and also have a poor clinical status would be selected not to undergo esophagectomy (watch-and-wait approach). To leverage and consolidate its full potential, it is imperative that DWI techniques be able to provide similar information across different institutions using different equipment, overcoming the lack of a standardized approach to data collection and analysis—the main challenge for validation and implementation of diffusion parameters as imaging biomarkers.

REFERENCES

1. Rustgi AK, El-Serag HB (2014) Esophageal carcinoma. *New Engl J Med.* 371: 2499–2509.
2. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 366: 2074–2084.
3. Chirieac LR et al. (2005) Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 103: 1347–1355.
4. Patel UB et al. (2011) Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 29: 3753–3760.
5. Berger AC et al. (2005) Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 23: 4330–4337.
6. Schneider PM et al. (2008) Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 248: 902–908.
7. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J (1997) Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 210–217.
8. Donahue JM et al (2009) Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg* 87: 392–8.
9. Chao YK et al (2015) Correlation Between Tumor Regression Grade and Clinicopathological Parameters in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Who Received Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine* 94: e1407.
10. van Rossum PSN et al. (2013) Imaging strategies in the management of oesophageal cancer: what's the role of MRI? *Eur Radiol* 23:1753–1765.
11. van Rossum PSN et al (2015) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 115:163–170.
12. University of Bristol. QUADAS | Bristol Medical School: Ciências da Saúde da População | Universidade de Bristol. Available at:

<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/>. (Accessed: 25th December 2018)

13. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G (2015) *Meta-Analysis with R*. Springer, Heidelberg.
14. R Development Core Team (2010) *R: A language and environment for statistical computing*, reference index version 2.12.1. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>
15. Li QW, Qiu B, Wang B, et al (2018) Prediction of pathologic responders to neoadjuvant chemoradiotherapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Dis Esophagus*. 1:31.
16. De Cobelli F et al (2013) Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol* 23:2165–2174.
17. Fang P et al (2018) Multimodal Imaging of Pathologic Response to Chemoradiation in Esophageal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* doi:10.1016/j.ijrobp.2018.02.029
18. Heethuis SE et al (2018) DW-MRI and DCE-MRI are of complementary value in predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Acta Oncol*. 1–8.
19. Hao D et al (2017) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell cancer. *J Clin Orthod* 35:e15510–e15510.
20. Li Q et al (2016) Early identification of pathological nonresponders to neoadjuvant chemoradiation therapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:E189–E190.
21. Fang P et al (2016) Early apparent diffusion coefficient change during neoadjuvant chemoradiation predicts pathologic and clinical response in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96, E174.
22. Mandard AM et al (1994) Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 73:2680–2686.
23. Lambrecht M et al (2012) Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 863–870.
24. Aoyagi T et al (2011) Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced

esophageal cancer. *Dig Surg* 28:252–257.

25. Decker G et al (2014) Intensity-modulated radiotherapy of the prostate: dynamic ADC monitoring by DWI at 3.0 T. *Radiother Oncol* 113:115–120.

26. Vandecaveye V et al (2012) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1098–1107.

27. Koh DM & Padhani AR (2006) Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. *Br J Radiol* 79:633–635.

28. Padhani AR (2002) Functional MRI for anticancer therapy assessment. *Eur J Cancer* 38:2116–2127.

29. Thoeny HC & Ross BD (2010) Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 32:2–16.

30. Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L (2008) Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 248:894–900.

31. Mardor Y et al (2003) Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 21:1094–1100.

32. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW (2006). Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 24:843–847.

33. Vandecaveye V et al (2010) Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 20:1703–1714.

34. Sun YS et al (2010) Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology* 254:170–178.

35. Taouli B et al (2003) Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 226:71–78.

36. Kwee RM et al (2014) Interobserver reproducibility of diffusion-weighted MRI in monitoring tumor response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *PLoS One* 9:e92211.

37. Padhani AR et al (2009) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 11:102–125.

38. Kozumi M, Ota H, Yamamoto T et al (2018) Oesophageal squamous cell carcinoma: histogram-derived ADC parameters are not predictive of tumour response to chemoradiotherapy. *Eur Radiol* 28:4296–4305.

39. Wu L, Ou J, Chen TW et al (2018) Tumour volume of resectable oesophageal squamous cell carcinoma measured correlates well with T category and lymphatic metastasis. *Eur Radiol* 28:4757–4765.

40. Qu J, Zhang H, Wang Z et al (2018) Comparison between free-breathing radial VIBE on 3-T MRI and endoscopic ultrasound for preoperative T staging of resectable oesophageal cancer, with histopathological correlation. *Eur Radiol* 28:780–787.

2 ARTIGO EM PORTUGUÊS

**ADC COMO PREDITOR DA RESPOSTA PATOLÓGICA À TERAPIA
NEOADJUVANTE NO CÂNCER DE ESÔFAGO: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

Leticia M. Santos¹, Mariana B. Zilio², Alexandre L. Klamt³, Juliana A. Duarte⁴,
Guilherme S. Mazzini⁵, Vinicius J. Campos⁶, Richard R Gurski⁷

Serviços de Radiologia e Cirurgia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

1 - Médica Radiologista do Grupo do Abdome do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil; Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2 – Médica Cirurgiã do Aparelho Digestivo do Grupo de Pâncreas do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil.

3 – Médico Gastroenterologista do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4 – Professora Associada e Médica Neurorradiologista do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil, Programa de Pós-graduação em Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

5 – Médico Cirurgião do Aparelho Digestivo do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Doutor em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

6 – Médico Cirurgião do Aparelho Digestivo do Grupo de Cirurgia do Esôfago do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Mestre em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

7 – Professor Associado e Chefe do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho

Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Coordenador do Grupo de Cirurgia do Esôfago e Estômago do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil.

RESUMO

Objetivo: A ressonância magnética ponderada em difusão (DWI) foi incorporada à prática clínica. Avaliação quantitativa da restrição à difusão da água pelo coeficiente de difusão aparente (ADC) na DWI como preditor de resposta patológica (pCR) à terapia neoadjuvante (nCRT) em pacientes com câncer de esôfago (CE). **Métodos:** As bases de dados MEDLINE, EMBASE e Google Scholar foram sistematicamente pesquisados em estudos utilizando ADC para avaliar a resposta à terapia neoadjuvante em pacientes com CE. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com a ferramenta QUADAS. Os dados de estudos elegíveis foram extraídos e avaliados por dois revisores independentes. Metanálises foram realizadas comparando a média dos valores de ADC entre respondedores e não respondedores ao nCRT em três cenários diferentes: valores absolutos basais (BL); variação percentual entre os valores intermediários (IM) e basal (BL); e variação percentual entre o valor ao final do acompanhamento (FU) e o valor basal (BL). **Resultado:** Sete estudos (n = 158 pacientes) foram incluídos. Os respondentes exibiram um aumento percentual estatisticamente significativo no ADC durante o nCRT (diferença média [MD] 21,06%, IC 95% = 13,04-29,09; $I^2 = 49\%$; $p = 0,12$). Um aumento semelhante foi identificado no subgrupo pRC versus npRC (MD = 25,68%, IC 95% = 18,87-32,48; $I^2 = 0\%$; $p = 0,60$). No final do tratamento, os respondedores também exibiram um aumento percentual estatisticamente significativo no ADC (MD = 22,49%, IC 95% = 9,94-35,05; $I^2 = 0\%$; $p = 0,46$). O ADC basal (BL) não foi associado a nenhuma definição de resposta patológica (MD = 0,11%, IC 95% = -0,21-0,42; $I^2 = 85\%$; $p < 0,01$). **Conclusão:** Estes

resultados sugerem que o ADC pode ser usado como preditor de resposta patológica, com uma associação estatisticamente significativa entre o percentual de aumento do ADC durante e após o tratamento e pCR. O ADC pode servir como uma ferramenta para ajudar a orientar as decisões clínicas no CE.

Palavras-chave:

1. Neoplasia do esôfago;
2. Ressonância Magnética ponderada em difusão;
3. Terapia neoadjuvante;
4. Quimiorradioterapia.

Pontos-chave:

- DWI é rotineiramente incluída nos protocolos oncológicos de ressonância magnética
- O ADC pode ser usado como um preditor de resposta patológica, com uma associação estatisticamente significativa entre o aumento percentual de ADC durante e após o tratamento e a PCR

Abreviações: Avaliação da Qualidade de Estudos de Precisão Diagnóstica (QUADAS-2), Boa resposta (GR), Câncer de esôfago (CE), Coeficiente de difusão aparente (ADC), Diferença de médias (MD), Endoscopia (EGD), Grau de regressão tumoral (TRG), Intervalo de confiança (IC), Intermediário (IM), Linha de base (BL), não resposta patológica completa (ncPR), PRISMA-P (itens de notificação preferenciais para revisão sistemática e protocolos de meta-análise), Quimiorradioterapia neoadjuvante (nCRT), resposta patológica completa (pCR), Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO),

resposta ruim (PR), Ressonância magnética (RM), Ressonância magnética ponderada em difusão (DWI), Seguimento (FU), Tomografia computadorizada (TC), tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), Ultrassom (EUA), Ultrassonografia endoscópica (EUS).

Introdução

O câncer de esôfago (CE) é uma neoplasia frequente, com mau prognóstico e baixas taxas de sobrevida a longo prazo [1]. No CE ressecável localmente avançado, a quimiorradioterapia neoadjuvante (nCRT) atualmente representa o padrão de tratamento [2-4]. Ele fornece taxas mais elevadas de ressecção completa e sobrevida, além de potencialmente ser capaz de induzir resposta patológica completa (pCR) e melhorar o prognóstico em comparação à cirurgia isolada, independentemente da histologia do tumor [2].

A regressão patológica tem sido relatada como o principal marcador prognóstico favorável para pacientes com CE que recebem nCRT [3-7]. A resposta tumoral pode ser avaliada após a administração da metade da dose do regime de nCRT. Algumas vezes, a avaliação precoce da imagem é utilizada para modificar a estratégia de tratamento. Não respondedores (mas ainda sem metástases à distância) podem ser selecionados para interrupção da nCRT e antecipação da esofagectomia [8,9].

A tomografia computadorizada (TC) e / ou ressonância magnética (RM) são modalidades utilizadas na rotina para estadiamento e avaliação da resposta do tumor ao tratamento. No entanto, elas podem não ser suficientemente precisas para prever a resposta patológica à terapia neoadjuvante [10,11]. O coeficiente de difusão aparente (ADC) é capaz de retratar a organização microestrutural e a

celularidade e revela a presença de necrose tecidual. O ADC tem a capacidade de fornecer informações em escala celular que refletem alterações no microambiente tumoral antes e após a terapia neoadjuvante. Assim, o ADC é considerado um novo potencial biomarcador de imagem da resposta do CE ao nCRT. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais que avaliaram o ADC como um biomarcador de imagem e preditor de resposta à terapia neoadjuvante no CE (Fig 1).

Métodos

Protocolo e registro

Esta revisão sistemática e metanálise seguiu as recomendações da declaração PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) e foi inserida no Registo Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número CRD42018104353.

Estratégias de Busca e Seleção de Estudos

Dois autores (LMS, radiologista e MBZ, cirurgião do aparelho digestivo) realizaram independentemente uma pesquisa formal assistida por computador nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e Embase para encontrar publicações originais relevantes sobre a utilização da DWI em pacientes com CE submetidos à nCRT, sem restrições de data ou idioma. Não avaliamos outras fontes de literatura, como OpenGrey, ClinicalTrials.gov ou o banco de dados de ensaios clínicos do National Cancer Institute. A estratégia de busca é detalhada como suplemento 1.

Os critérios de elegibilidade foram aplicados aos títulos e resumos dos artigos recuperados pelos dois pesquisadores independentes. A versão em texto

completo de cada artigo potencialmente elegível, bem como daqueles com resumos que não continham as informações necessárias para determinar a exclusão do resumo, foram recuperados. Os textos completos foram revisados para determinar definitivamente se o estudo era elegível para inclusão. Se os pesquisadores discordassem ou não tivessem certeza sobre a inclusão ou exclusão de um estudo específico, a elegibilidade era decidida por consenso. De cada estudo incluído, foram coletadas informações sobre as características do paciente, os parâmetros técnicos e o período da realização da RM (Tabelas 1 e 2).

Resposta Patológica	Tipo estudo	Nº Incluídos	Nº Excluídos	Gênero		Idade	Tipo Histológico			Estadiamento clínico	Quimioterapia	Radioterapia	Sistema avaliação resposta	Prevalência Respostas
				M	F		Adeno	CEC	Adenoesc					
Autor estudo, ano publicação														
pCR x npCR														
Fang P et al, 2018	Monocêntrico	20	0	20	0	62.1 +/- 8.0	85%	15%	0	II-III	5-FU docetaxel	50.4 Gy 1.8 Gy/dia	Mandard	25%
Fang P et al, 2016	Monocêntrico	29	15	ND	ND	ND	NI	NI	NI	ND	ND	ND	ND	29%
Van Rossum et al, 2015	Multicêntrico	23	3	17	3	61.3 +/- 7.1	75%	25%	0	ND	Carboplatina + paclitaxel	41.4 Gy 1.8 Gy/dia	Mandard	20%
GR x PR														
Heethuis S et al, 2018	Multicêntrico	46	12	29	5	62.4 +/- 10.1	85%	11%	4%	ND	Carboplatina + paclitaxel	41.4 Gy 1.8 Gy/dia	Mandard	49%
Hao D et al, 2017	Monocêntrico	19	0	ND	ND	ND	0	100%	0	ND	ND	ND	ND	42%
Li Q et al, 2017	Monocêntrico	28	0	25	3	56.86 +/- 6.47	0	100%	0	II-III	Vinorelbina / docetaxel+cisplatina	40-44 Gy	Mandard	74%
Li Q-W. et al, 2016	Monocêntrico	23	0	ND	ND	ND	0	100%	0	ND	ND	ND	Mandard	26%

Nota: pCR: TRG 1; npCR: TRG 2; GR: TRG 1-2; PR: TRG 3-5; ND: não disponível

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

ESTUDOS, ANO	EQUIPAMENTO	b-valor	delineamento tu	RM		
				BL	IM	FU
Fang P et al, 2018	3.0T	NI	volume	NI	2 sem	4-6 sem
Heethuis S et al, 2018	1.5 T	0/200/800	volume	6 dias	2-3 sem	3-9 sem
Li Q.-W. et al, 2016	N	NI	N	7 dias	N	5 dias
Hao D et al, 2017	NI	NI	NI	7 dias	N	NI
Li Q et al, 2017	1.5T	0/700	slice (2D)	2 sem	N	4-6 sem
Van Rossum et al, 2015	1.5T	0/200/800	volume	2 sem	2 sem	3-9 sem
Fang P et al, 2016	NI	0/200/800	volume	NI	11-12 dias	4-6 sem

Tabela 2: Parâmetros técnicos e período de realização da RM.

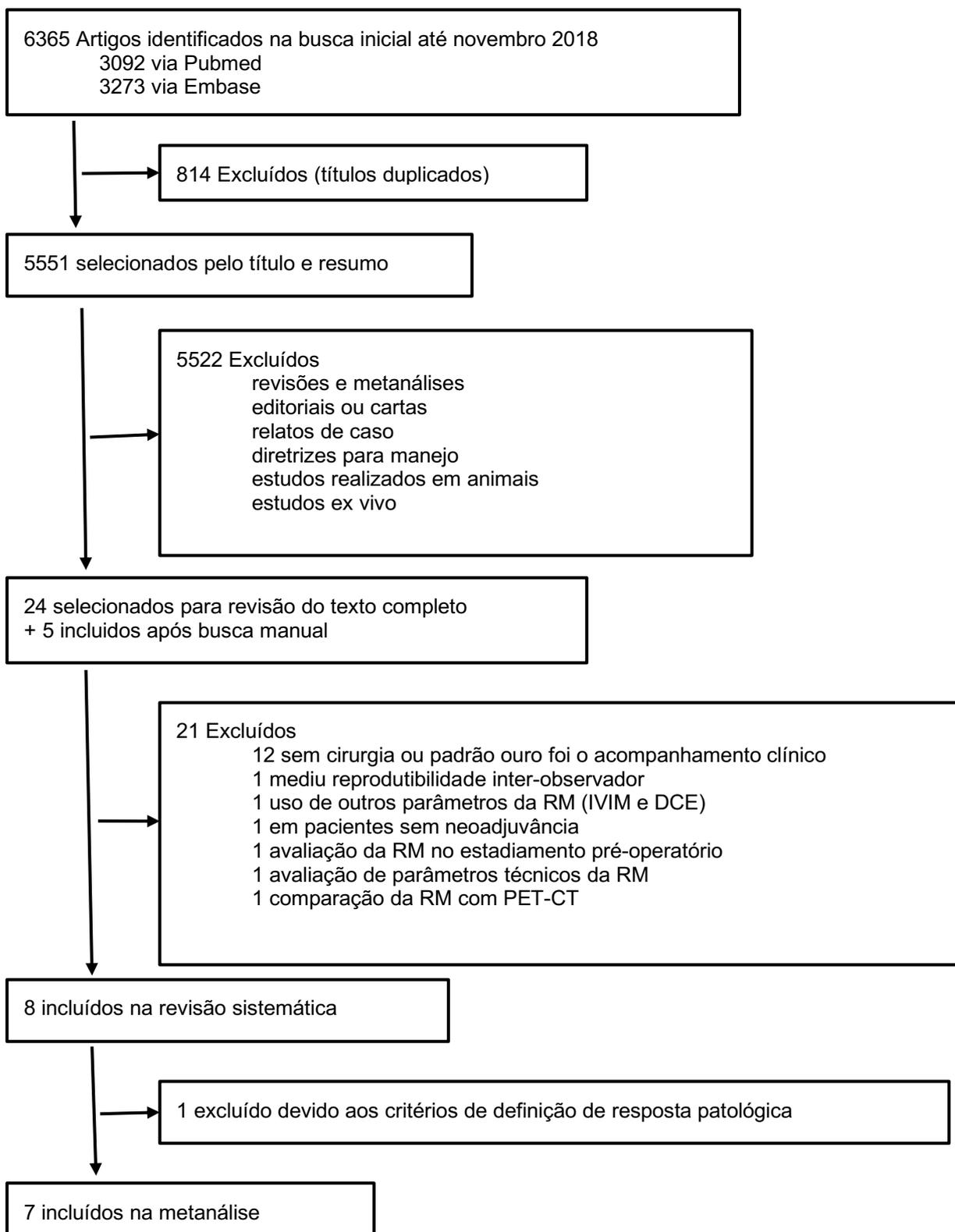


Figura 1: Fluxograma estratégico para a seleção dos estudos.

Extração dos dados e avaliação da qualidade metodológica:

A ferramenta de avaliação da qualidade dos estudos de acurácia diagnóstica (QUADAS-2) [12] foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos artigos incluídos (Figura 2). A ferramenta QUADAS-2 compreende quatro domínios: seleção de pacientes; teste de índice; padrão de referência e fluxo e tempo. Cada domínio é avaliado em termos de risco de viés e os três primeiros domínios também são avaliados quanto à aplicabilidade. Os revisores (LMS, MBZ) extraíram independentemente os seguintes dados, com quaisquer discrepâncias resolvidas por consenso: data de publicação, afiliação institucional, nome do primeiro autor, período do estudo, país de origem, departamento do primeiro autor, objetivo do estudo, tamanho da amostra, características demográficas, características clínicas (localização, tipo histológico de lesão, estadiamento), delineamento do estudo, tipo de coleta de dados (centro único ou multicêntrico), critérios de inclusão e exclusão, modalidade de terapia neoadjuvante, protocolo de realização da RM-DW (intensidade do campo magnético, tipo de bobina, sequências e parâmetros de aquisição), interpretação das imagens (número e experiência dos observadores, concordância entre observadores, qualidade da imagem, método de delimitação do tumor para aferição do ADC, cegamento), período de realização da RM-DW em relação à terapia neoadjuvante, tempo decorrido entre RM e a cirurgia, avaliação histopatológica, experiência e cegamento do patologista), grau de regressão tumoral (TRG) e critérios utilizados pelos autores para classificar os pacientes como respondedores ou não respondedores. Quaisquer divergências entre os dois revisores foram resolvidas por um terceiro revisor, que participou de uma discussão com os dois revisores originais e cuja decisão foi final.

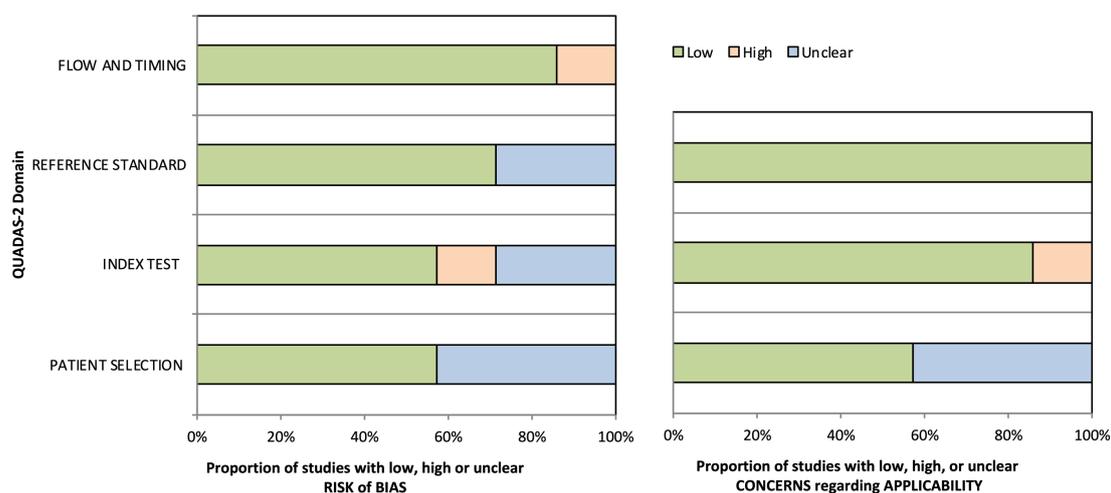


Figura 2: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

Metodologia - Análise dos dados

Quando possível, os resultados foram sumarizados por metanálise, usando o método de efeitos aleatórios DerSimonian e Laird como estimador de variância. Metanálises foram realizadas comparando a média dos valores de ADC entre respondedores e não respondedores à terapia neoadjuvante em três cenários: valores absolutos basais (BL); variação percentual entre os valor intermediário (IM) e BL; e variação percentual entre o valor ao final do seguimento (FU) e BL. Foram realizadas análises de subgrupos de acordo com a classificação utilizada por cada estudo original para definir respondedores e não respondedores. Quando necessário, o desvio padrão foi imputado como a mediana dos desvios padrão descritos nos outros estudos incluídos na mesma análise. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada com o teste I². Os resultados são apresentados como

diferença da média entre os grupos e intervalo de confiança de 95% (IC95%). As análises foram realizadas utilizando o software R versão 3.5.1, pacote meta versão 4.9-2 [13,14]. Os dados não sumarizados nas metanálises serão apresentados descritivamente.

Análise de Subgrupo

Análises separadas dos resultados foram realizadas de acordo com os critérios adotados nos estudos originais para definir respondedores e não respondedores. O primeiro desfecho de interesse foi a resposta patológica completa (pCR, TRG 1) versus não pCR (npCR, TRG \geq 2). Para a segunda análise, a medida de desfecho consistiu em boa resposta (GR, TRG 1-2) versus resposta ruim (PR, TRG \geq 3). De acordo com o sistema de classificação utilizado pelos autores, os pacientes foram estratificados em subgrupos de respondedores / resposta completa patológica (pCR, TRG 1) versus não respondedores (npCR, TRG \geq 2) ou bons respondedores (GR, TRG 1-2) versus respondedores ruins (PR, TRG \geq 3). Em cinco dos sete estudos [11, 15, 17, 18, 20], o critério utilizado para avaliar a resposta ao tratamento foi o sistema de classificação TRG proposto por Mandard [22]. Os outros dois estudos não relataram essa informação. A avaliação histopatológica da amostra de ressecção foi realizada de acordo com Mandard, com grau de regressão tumoral (TRG) variando de 1 (pCR) a 5 (ausência de alterações regressivas). Duas abordagens foram aplicadas para discriminar a resposta ao tratamento: uma análise foi realizada para diferenciar pacientes com resposta boa (GR, TRG \leq 2) versus resposta ruim (sem GR ou PR, TRG \geq 3) e resposta completa patológica (pCR, TRG1) versus ausência de resposta patológica completa (npCR, TRG \geq 2).

Resultados

A estratégia de busca gerou 3092 artigos do banco de dados MEDLINE, 3273 do EMBASE e 814 títulos duplicados. Cinco artigos adicionais foram recuperados através da pesquisa manual e do Google Scholar. A revisão de títulos e resumos resultou em 5551 artigos potencialmente elegíveis para inclusão. Desses, 29 foram selecionados para possível inclusão e suas versões em texto integral foram recuperadas. Após a revisão na íntegra, foram excluídos 21 estudos: 12 porque os pacientes não foram submetidos à ressecção cirúrgica ou o padrão de referência foi o acompanhamento clínico; 1 porque mediu a reprodutibilidade interobservador; 4 estudos porque utilizaram outros métodos diagnósticos como RM-IVIM (movimento incoerente intravoxel) ou DCE-RM para avaliação da perfusão tumoral; 1 por avaliar pacientes não submetidos a terapia neoadjuvante; 1 por avaliar RM no estadiamento inicial, pré-operatório; 1 porque avaliou a técnica da RM-DW e 1 porque comparou RM com PET-CT. Dos oito estudos finalmente incluídos na revisão sistemática [11,15,16,17-21], um [16] foi excluído devido à definição de resposta patológica utilizada pelos autores, com estratificação dos pacientes com TRG 1/2/3 como respondedores e TRG 4/5 como não respondedores.

Características dos estudos

Todos os sete estudos incluídos nesta revisão foram prospectivos, publicados entre 2013 e 2018, e atenderam a todos os critérios de inclusão. As principais características dos sete estudos incluídos na metanálise são mostradas

nas Tabelas 1 e 2. O número de pacientes em cada estudo variou de 14 a 34, e o tamanho da amostra combinada de todos os estudos foi de 158 pacientes, com idade média de 60,5 anos (variação = 47,7-70,9) e predominância masculina marcante (89,5% em estudos que relataram essa informação). Os estudos foram realizados na Ásia (n = 3), América do Norte (n = 2), Europa (n = 1) e multicêntrico (n = 1). Três dos sete estudos utilizaram cegamento (definidos como pesquisadores que avaliam imagens de ressonância magnética sem conhecimento das características clínicas e / ou patologistas que avaliam achados de amostras cirúrgicas sem conhecimento do resultado da ressonância magnética). Os quatro estudos restantes não relataram essas informações.

A dose média de radiação foi de 45,12 Gy (variação = 40,0-50,4), distribuída em frações de 1,8 Gy. Dois estudos utilizaram 5-fluorouracil (com cisplatina ou docetaxel), 2 utilizaram carboplatina e paclitaxel e 1 estudo utilizou ditartarato de vinorelbina ou docetaxel e cisplatina.

As aquisições foram realizadas em equipamentos de 1,5T (n = 4) e 3T (n = 1), informações não fornecidas em 2 estudos.

Seis estudos realizaram RM pré-nCRT / basal (BL) e quatro estudos realizaram RM intermediária (IM), isto é, durante nCRT em média, as aquisições foram obtidas 2 semanas após o início do tratamento (exceto em um estudo, no qual a RM foi realizada 5 semanas após o início do nCRT).

Seis estudos realizaram ressonância magnética após a conclusão do nCRT, ou seja, durante o acompanhamento (FU): 4 a 6 semanas após a conclusão do nCRT em três estudos, 3 a 9 semanas em três outros e em 1 a 2 semanas em um estudo. Três estudos utilizaram três valores b (0/200/800 s/mm²), dois estudos

usaram dois valores b (0/600 e 0/700 s/mm²) e dois estudos não relataram essa informação.

Em quatro dos sete estudos, as medidas do tumor foram obtidas a partir de dados tridimensionais (volume) e, em um estudo, de aquisições bidimensionais (fatia). Dois estudos não relataram essa informação. A Tabela 2 descreve o intervalo de tempo decorrido entre a RM intermediária (IM) e pós-tratamento / acompanhamento (FU) e o início da nQRT.

De acordo com o sistema de classificação utilizado pelos autores, os pacientes foram estratificados em subgrupos de respondedores (pCR) versus não respondedores (npCR) ou bons respondedores (GR) versus respondedores ruins (PR). Em cinco dos sete estudos [11,15,18,20] o critério utilizado para avaliar a resposta ao tratamento foi o sistema de classificação TRG proposto por Mandard [22]. Os outros dois estudos não relataram essa informação.

O estudo de De Cobelli et al. [16] foi excluído da metanálise devido à definição de resposta patológica utilizada pelos autores, ou seja, estratificação de pacientes com GRT 1/2/3 como respondedores e GRT 4/5 como não respondedores. O motivo da exclusão deste estudo foi a discrepância dos critérios utilizados em comparação com os outros sete estudos que foram incluídos em nossa metanálise.

O estudo de Fang et al. [21] foi excluído da metanálise dos valores médios absolutos de ADC basal porque essa informação não foi relatada.

Os seguintes parâmetros quantitativos de ADC foram sumarizados por metanálise: média dos valores basais absolutos em seis estudos [11,15,17-20] (Figura 3); variação percentual da média dos valores do ADC do exame realizado durante a nQRT (IM) em comparação ao exame basal (BL) em 4 estudos

[11,17,18,21] (Figura 4); e variação percentual da média dos valores do ADC do exame realizado ao final da nQRT (FU) em comparação ao exame basal (BL) em 6 estudos [15,18-21] (Figura 5), com análises de subgrupos de acordo com os critérios adotados nos estudos originais para definir resposta patológica: pCR (GRT1) versus npCR (GRT ≥ 2) e GR (GRT 1-2) versus PR (GRT ≥ 3).

Valores Basais (BL)

A Figura 3 mostra a relação entre o ADC basal do tumor e a resposta ao nCRT. Na avaliação conjunta dos seis estudos incluídos (N = 145 pacientes), o ADC basal do tumor não foi significativamente associado à resposta patológica (DM 0,11, IC 95% -0,21 a 0,42; $I^2 = 85\%$; $p < 0,01$).

Dois dos seis estudos incluídos nesta metanálise avaliaram o desfecho resposta completa (pCR) versus ausência de resposta completa (npCR) (N = 40 pacientes). Nesta análise de subgrupo, a média dos valores absolutos do ADC basal foi significativamente menor nos respondentes em comparação aos não respondedores (DM -0,29, IC 95% -0,55 a -0,04; $I^2 = 41\%$; $p = 0,19$).

Os quatro estudos adicionais (N = 105 pacientes) avaliaram a relação entre a média dos valores do ADC basal e a boa resposta (GR) versus pobre resposta PR. Não houve associação entre a média dos valores do ADC basal e a resposta a nQRT (DM 0,30, IC 95% -0,02 a 0,61; $I^2 = 74\%$; $p < 0,01$).

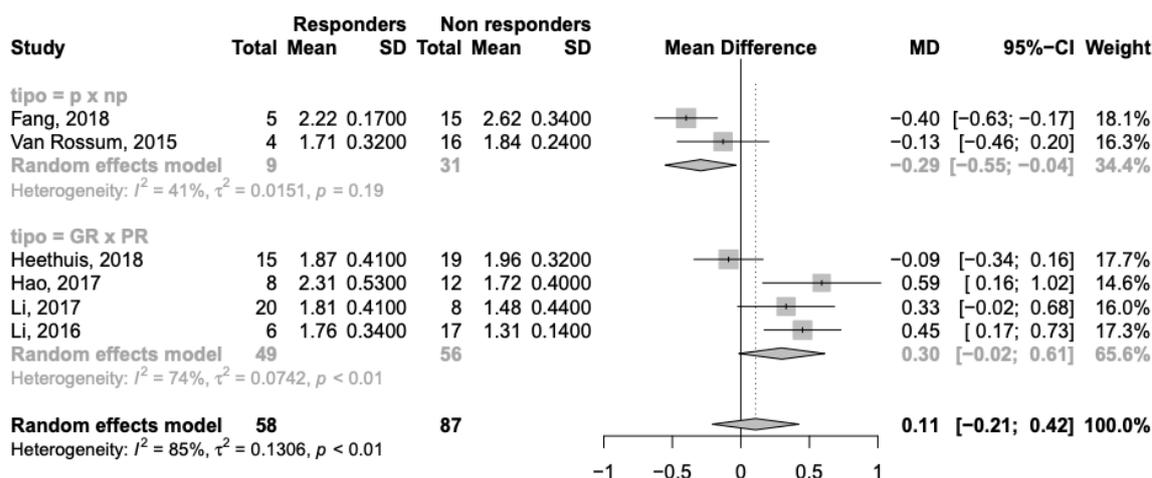


Figura 3: Gráfico de floresta representando a média dos valores absolutos do ADC basal.

Varição percentual da média dos valores de ADC durante a nQRT (IM)

Quatro estudos (N = 88 pacientes) foram incluídos na análise geral da variação percentual nos valores de ADC medidos durante o nQRT. Na avaliação geral, foi observado um aumento relativo do ADC de aproximadamente 21,06% entre os respondentes (DM 21,06%, IC 95% 13,04 a 29,09; $I^2 = 49\%$; $p = 0,12$).

Três desses quatro estudos (N = 54 pacientes) avaliaram a resposta ao nQRT como pCR versus npCR. Uma associação significativa entre a mudança no ADC durante as primeiras 2 a 3 semanas de nCRT (IM) e a regressão histopatológica do tumor foi detectada nesta análise de subgrupo. Nesse contexto, os respondedores (pCR) demonstraram um aumento de 25,68% no ADC em comparação aos npCR (DM 25,68%, IC 95% 18,87 a 32,48; $I^2 = 0\%$; $p = 0,60$). Na análise do subgrupo GR versus PR (um único estudo, N = 34 pacientes), os respondedores também demonstraram um aumento percentual do ADC (DM 13,84%, IC 95% 5,83 a 21,84; heterogeneidade não aplicável)

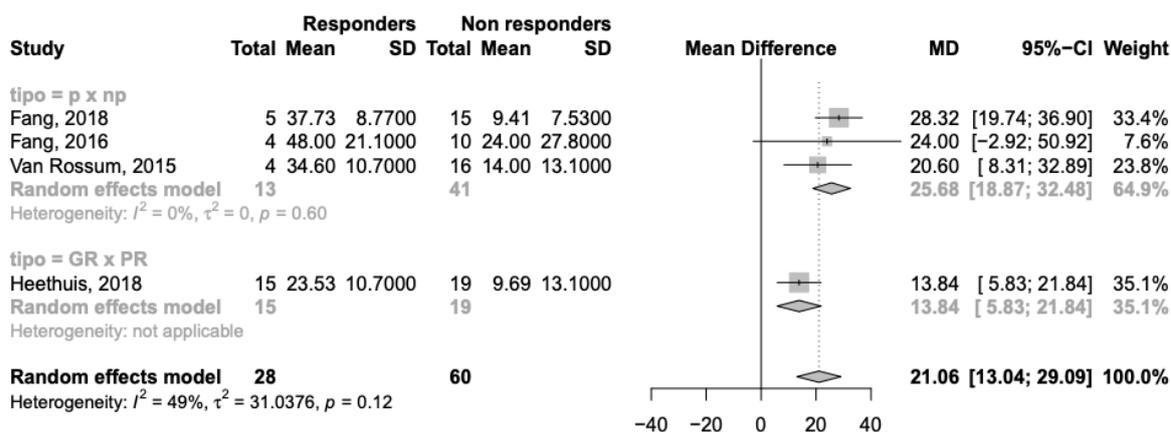


Figura 4: Gráfico de floresta representando a variação percentual entre os valores intermediário (durante a neoadjuvância/IM) e basal do ADC.

Variação percentual da média dos valores de ADC ao final do tratamento (FU)

Cinco estudos (N = 138 pacientes) foram incluídos na análise geral da variação percentual nos valores do ADC no final do nQRT (FU) em comparação ao exame basal (BL). Um aumento percentual estatisticamente significativo no ADC foi encontrado nos respondedores (DM 22,49%, IC 95% 9,94 a 35,05; $I^2 = 0\%$; $p = 0,46$).

Na análise de subgrupos, nos dois estudos que avaliaram a resposta a nQRT como pRC versus npRC (N = 34 pacientes), observou-se um aumento médio de 33,64% no ADC entre os respondedores (DM 33,64%, IC 95% 12,33 a 54,94; $p = 0,53$). Os quatro estudos restantes avaliaram a resposta a nQRT como GR versus PR (N = 104 pacientes). Nesta análise de subgrupo, também foi detectada uma relação entre o aumento do ADC e a resposta a nQRT (DM 16,56%, IC 95% 1,02 a 32,11; $I^2 = 0\%$; $p = 0,45$).

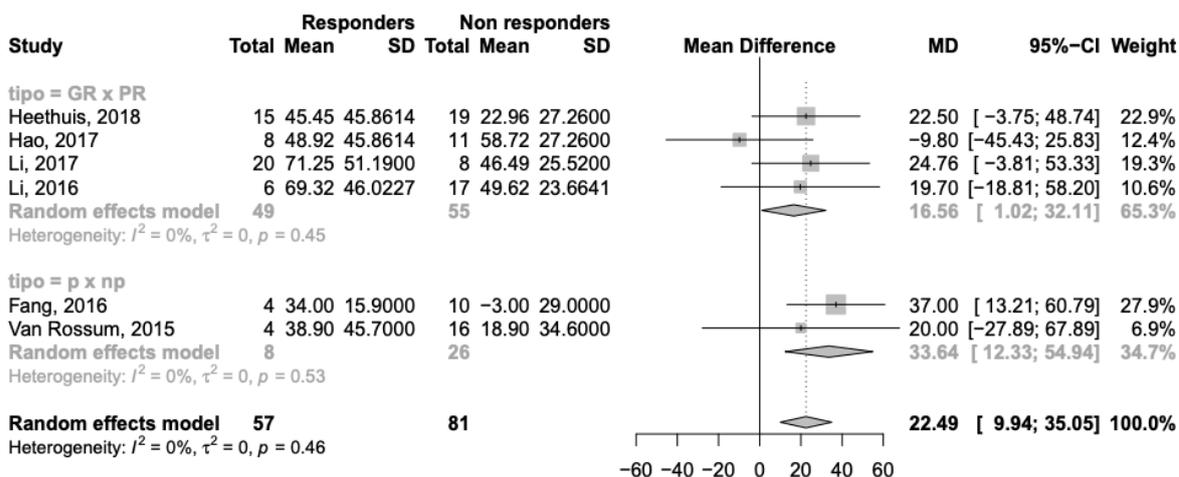


Figura 5: Gráfico de floresta representando a variação percentual entre os valores final (após a neoadjuvância/FU) e basal do ADC.

Discussão

Esta revisão sistemática e metanálise investigou o ADC como um preditor da resposta patológica do CE ao nCRT. Os valores do ADC foram avaliados em três momentos: BL, IM e UF. Este estudo detectou que a média percentual de alterações nesses valores no IM e FU são preditores de resposta patológica ao nCRT no CE. Durante a terapia citotóxica, a morte celular leva à perda da integridade da membrana celular e à redução da densidade celular, o que causa um aumento nos valores de ADC. Isso explica por que o ADC emergiu recentemente como um potencial biomarcador de resposta à terapia do câncer [23–28]. O ADC está inversamente correlacionado com a celularidade do tecido [29]. A mudança no ADC na RM realizada durante o tratamento (IM) foi capaz de discriminar completamente pCR de npCR e poderia servir como um biomarcador de imagem precoce para discriminar a resposta patológica à quimiorradiação no CE após 2 semanas de nCRT. Ao final da terapia neoadjuvante (FU), nossos resultados demonstraram uma associação significativa entre o aumento percentual

no ADC e o status de resposta; essa tendência também foi observada na análise de subgrupos. No entanto, essa revisão sistemática e metanálise não observou associação significativa do ADC basal com o resultado patológico, exceto no subgrupo pCR versus npCR, com valores basais mais altos do ADC em não respondedores. Em estudos anteriores, a terapia neoadjuvante em tumores de fígado, cabeça e pescoço e cérebro a alteração no ADC foi a medida discriminativa mais significativa dos pacientes como pCR versus não pCR, com um limiar de 28% [23, 30-34]. Classicamente, os baixos valores basais de ADC encontrados na maioria dos tumores foram atribuídos ao aumento da densidade celular. No entanto, isso continua sendo um ponto de discordância, porque a difusibilidade é influenciada pela fibrose extracelular, pela forma e tamanho dos espaços intercelulares e por outras características microscópicas da organização dos tecidos (nesse contexto, tumor) [37]. A grande variedade de valores de ADC obtidos pode ser explicada por variação biológica dentro dos tumores [35]. Achados contraditórios sobre a utilidade do valor basal do ADC para prever a resposta patológica foram publicados em três estudos anteriores, no entanto, houveram diferenças relevantes na histologia do tumor, no protocolo DWI e no padrão de referência utilizado [16, 24, 36]. Isso também sugere a incapacidade dos valores de ADC pré-tratamento (BL) para identificar com precisão indicadores prognósticos da resposta ao tratamento que podem ser usados para orientar as decisões de tratamento individualizadas desde o início. Um estudo descobriu que pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago com ADC basal mais alto responderam melhor à quimiorradiação [24], enquanto outro encontrou valores basais de ADC significativamente mais altos em não respondedores [16], e o terceiro estudo não encontrou associação significativa entre ADC basal e resposta [36]. No último

estudo, Hao et al [19] exploraram o valor potencial dos parâmetros DWI para a previsão de resposta ao nCRT no carcinoma epidermóide do esôfago e encontraram valores basais de ADC significativamente mais altos em respondedores completos e bons respondedores. Em um estudo recente que avaliou o papel da ADC na resposta do CE ao nCRT, Kozumi et al detectaram que os parâmetros da ADC pré-tratamento não eram biomarcadores de imagem preditivos para resposta tumoral à nCRT em pacientes com CE (subtipo células escamosas) [38]. A ressonância magnética poderia ser usada como uma ferramenta para estimar o volume tumoral do CE pré e pós-nCRT como um marcador da resposta do tumor ao tratamento neoadjuvante, conforme descrito por Wu et al [39]. Embora a RM pós-contraste não tenha sido avaliada, ela tem se mostrado uma ferramenta promissora para a predição da resposta do CE ao nCRT [40]. O presente estudo está sujeito a algumas limitações. Um pequeno número de estudos (seis) atendeu aos critérios de inclusão nesta análise. Além disso, a heterogeneidade nos métodos de medição de dados (fatia versus volume) dos estudos incluídos é outra limitação. A heterogeneidade nas medidas dos resultados (pCR versus nPCR e GR versus PR) é uma preocupação adicional. Não foi possível estabelecer limiares ideais para a discriminação de grupos de resposta devido à falta de dados. No entanto, os resultados dos estudos de coorte que investigaram o ADC foram conflitantes e não havia metanálise prévia avaliando esse assunto na literatura. Assim, embora com algumas limitações, a presente metanálise foi capaz de qualificar o ADC como um biomarcador de imagem da resposta do CE ao nCRT. O ADC foi associado tanto à resposta após a conclusão do nCRT quanto à resposta durante as primeiras 3 semanas de nCRT. Em conclusão, encontramos uma associação significativa do aumento percentual no ADC com a resposta à nCRT

durante (IM) e após a conclusão da terapia neoadjuvante (UF). Estes resultados sugerem que o ADC pode ser usado como um preditor da resposta patológica do CE à nCRT, com uma associação especialmente significativa entre o aumento percentual do ADC durante (após 3 semanas de nCRT) o tratamento e a pCR. O ADC é uma ferramenta para ajudar a orientar as decisões clínicas. Pacientes sem um aumento percentual significativo no ADC IM (indicativo de fraca resposta ao nCRT) se qualificariam para a descontinuação da nCRT e adoção de outros regimes de tratamento, até mesmo antecipação da esofgectomia. Por outro lado, um aumento percentual significativo no ADC no IM é considerado uma resposta favorável ao nCRT. Assim, esse grupo de pacientes deve continuar o nCRT até a conclusão. O aumento percentual do ADC no FU mostrou estar relacionado a pCR neste estudo. Parece que o ADC poderia ser usado como uma alternativa de pCR. Talvez os pacientes com um aumento percentual do ADC no FU e também com um estado clínico ruim sejam selecionados para não serem submetidos à esofagectomia (abordagem de vigilância). Para alavancar e consolidar todo o seu potencial, é imperativo que as técnicas de DWI sejam capazes de fornecer informações semelhantes em diferentes instituições usando diferentes equipamentos, superando a falta de uma abordagem padronizada para coleta e análise de dados - o principal desafio para validação e implementação de parâmetros de difusão como biomarcador de imagem.

REFERÊNCIAS

1. Rustgi AK, El-Serag HB (2014) Esophageal carcinoma. *New Engl J Med.* 371: 2499–2509.
2. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 366: 2074–2084.
3. Chirieac LR et al. (2005) Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 103: 1347–1355.
4. Patel UB et al. (2011) Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 29: 3753–3760.
5. Berger AC et al. (2005) Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 23: 4330–4337.
6. Schneider PM et al. (2008) Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 248: 902–908.
7. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J (1997) Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 210–217.
8. Donahue JM et al (2009) Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival. *Ann Thorac Surg* 87: 392–8.
9. Chao YK et al (2015) Correlation Between Tumor Regression Grade and Clinicopathological Parameters in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus Who Received Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Medicine* 94: e1407.
10. van Rossum PSN et al. (2013) Imaging strategies in the management of oesophageal cancer: what's the role of MRI? *Eur Radiol* 23:1753–1765.
11. van Rossum PSN et al (2015) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the prediction of pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 115:163–170.
12. University of Bristol. QUADAS | Bristol Medical School: Ciências da Saúde da População | Universidade de Bristol. Available at:

<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/>. (Accessed: 25th December 2018),

13. Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G (2015) *Meta-Analysis with R*. Springer, Heidelberg.

14. R Development Core Team (2010) *R: A language and environment for statistical computing*, reference index version 2.12.1. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org>>

15. Li QW, Qiu B, Wang B, et al (2018) Prediction of pathologic responders to neoadjuvant chemoradiotherapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Dis Esophagus*. 1:31.

16. De Cobelli F et al (2013) Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol* 23:2165–2174.

17. Fang P et al (2018) Multimodal Imaging of Pathologic Response to Chemoradiation in Esophageal Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* doi:10.1016/j.ijrobp.2018.02.029

18. Heethuis SE et al (2018) DW-MRI and DCE-MRI are of complementary value in predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Acta Oncol*. 1–8.

19. Hao D et al (2017) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting pathologic response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell cancer. *J Clin Orthod* 35:e15510–e15510.

20. Li Q et al (2016) Early identification of pathological nonresponders to neoadjuvant chemoradiation therapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:E189–E190.

21. Fang P et al (2016) Early apparent diffusion coefficient change during neoadjuvant chemoradiation predicts pathologic and clinical response in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96, E174.

22. Mandard AM et al (1994) Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 73:2680–2686.

23. Lambrecht M et al (2012) Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 863–870.

24. Aoyagi T et al (2011) Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig Surg* 28:252–257.
25. Decker G et al (2014) Intensity-modulated radiotherapy of the prostate: dynamic ADC monitoring by DWI at 3.0 T. *Radiother Oncol* 113:115–120.
26. Vandecaveye V et al (2012) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1098–1107.
27. Koh DM & Padhani AR (2006) Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. *Br J Radiol* 79:633–635.
28. Padhani AR (2002) Functional MRI for anticancer therapy assessment. *Eur J Cancer* 38:2116–2127.
29. Thoeny HC & Ross BD (2010) Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 32:2–16.
30. Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L (2008) Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 248:894–900.
31. Mardor Y et al (2003) Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 21:1094–1100.
32. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW (2006). Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 24:843–847.
33. Vandecaveye V et al (2010) Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Radiol* 20:1703–1714.
34. Sun YS et al (2010) Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology* 254:170–178.
35. Taouli B et al (2003) Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 226:71–78.
36. Kwee RM et al (2014) Interobserver reproducibility of diffusion-weighted MRI in monitoring tumor response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *PLoS One* 9:e92211.

37. Padhani AR et al (2009) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 11:102–125.

38. Kozumi M, Ota H, Yamamoto T et al (2018) Oesophageal squamous cell carcinoma: histogram-derived ADC parameters are not predictive of tumour response to chemoradiotherapy. *Eur Radiol* 28:4296–4305.

39. Wu L, Ou J, Chen TW et al (2018) Tumour volume of resectable oesophageal squamous cell carcinoma measured correlates well with T category and lymphatic metastasis. *Eur Radiol* 28:4757–4765.

40. Qu J, Zhang H, Wang Z et al (2018) Comparison between free-breathing radial VIBE on 3-T MRI and endoscopic ultrasound for preoperative T staging of resectable oesophageal cancer, with histopathological correlation. *Eur Radiol* 28:780–787.