

# Ecoendoscopia en la estadificación del cáncer de esófago y de estómago

## Endoscopic ultrasound for staging of esophageal and gastric cancers

Martín Galvarini Recabarren<sup>1,2</sup>, Francisco Schlottmann<sup>2</sup>, C. Agustín Angeramo<sup>2</sup>, Javier Kerman Cabo<sup>3</sup>, M. Agustina Casas<sup>2</sup>, José Mella<sup>1</sup>, Rudolf Baron Buxhoeveden<sup>1,2</sup>, Daniel Cimmino<sup>1</sup>, Gustavo Bugari<sup>1,2</sup>

1 Servicio de Endoscopia digestiva, Hospital Alemán de Buenos Aires.  
2 Servicio de Cirugía General, Hospital Alemán de Buenos Aires.  
3 Servicio de Cirugía General, Sanatorio Argentino de San Juan, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.  
Conflicts of interest  
None declared.

Correspondencia  
Correspondence:  
Martín Galvarini Recabarren  
E-mail:  
mgalvarini@hospitalaleman.com

### RESUMEN

**Antecedentes:** tanto el adenocarcinoma gástrico (ACG) como el esofágico (ACE) son una de las principales causas de muerte por cáncer digestivo en el mundo, si bien la ecoendoscopia (EUS) ha demostrado ser una herramienta valiosa en la estadificación preoperatoria del ACG y ACE en casos seleccionados.

**Objetivo:** evaluar la utilidad de la EUS en la estadificación de ACG y ACE para seleccionar los pacientes candidatos a neoadyuvancia, comparándola con la etapa previa a la implementación de la EUS en un centro quirúrgico de la Argentina.

**Material y métodos:** se incluyó una serie consecutiva de pacientes con ACE y ACG durante el período 2013-2019. Se excluyeron pacientes con criterios de irreseccabilidad y operados de urgencia. Se dividió la muestra en cuatro grupos: G1 y G2 ACE con y sin EUS, G3 y G4 ACG con y sin EUS, respectivamente. Se evaluaron variables clínicas, anatomopatológicas y de supervivencia en todos los grupos.

**Resultados:** se incluyó un total de 89 pacientes, de los cuales 40 fueron por ACE, 30 pacientes pertenecieron a G1 vs. 10 a G2. Se analizaron 49 pacientes con ACG, 20 pertenecieron a G3, mientras que 29 a G4. En los pacientes estadificados con EUS, en G1, 23 pacientes realizaron neoadyuvancia (76 %) versus 2 pacientes en G2 (20 %)  $p \leq 0,005$ . En G3 realizaron quimioterapia perioperatoria 8 pacientes (40 %), mientras que en G4, solo dos pacientes (7 %)  $p \leq 0,005$ . En cuanto al análisis de metástasis ganglionares (G+) en la anatomía patológica, tuvimos un aumento esperable en los pacientes no estadificados con EUS en cáncer esofágico donde, en G1, el 30% tuvieron G+ versus 60% en G2  $p \leq 0,005$ . En G3 y G4 se observó un 45 % de G+. Con un tiempo promedio de seguimiento de 36 meses (6-72), si bien no observamos una diferencia significativa en cuanto a supervivencia global ni recurrencia, observamos una tendencia a favor de los pacientes estadificados con EUS.

**Conclusión:** la utilización de la EUS en la estadificación preoperatoria de ACG y ACE es importante. Aunque su uso puede ser un desafío en muchos centros de la Argentina, futuros esfuerzos son necesarios para incluir este estudio en casos seleccionados en la estadificación de tales pacientes.

■ **Palabras clave:** ecoendoscopia, cáncer gástrico, cáncer esofágico, supervivencia.

### ABSTRACT

**Background:** Gastric adenocarcinoma (GAC) and esophageal adenocarcinoma (EAC) are one of the leading causes of mortality from gastrointestinal cancer worldwide. Endoscopic ultrasound (EUS) has proved to be a valuable tool for preoperative staging of GAC and EAC in selected cases.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the usefulness of EUS for staging of EAC and GAC and selecting patients who are candidates for neoadjuvant therapy, as compared with the previous stage before the implementation of EUS, in a surgical center in Argentina.

**Material and methods:** Consecutive patients with EAC and GAC between 2013-2019 were included. Patients with criteria of unresectable cancer or who underwent emergency surgery were excluded. The sample was divided into four groups G1 and G2 (EAC with and without EUS, respectively) and G3 and G4 (GAC with and without EUS, respectively). The clinical and anatomopathological variables and survival were evaluated in all the groups.

**Results:** A total of 89 patients were included, 40 with EAC (30 in G1 and 10 in G2, and 49 with GAC, 20 in G3 and 29 in G4). Of the patients undergoing EUS staging in G1, 23 (75%) received neoadjuvant therapy vs. 2 patients in G2 (20%) ( $P \leq 0.005$ ). Eight patients (40%) in G3 and 2 (7%) in G4 received perioperative chemotherapy ( $P \leq 0.005$ ). Lymph node metastases were observed in 9 (30%) of surgical specimens of EAC in G1 and in 60% in G2 ( $P \leq 0.005$ ), and in 45% in G3 and G4.

After a mean follow-up of 36 months (6-72), we observed a non-significant trend toward higher overall survival and disease-free survival in patients undergoing EUS staging.

**Conclusion:** EUS for preoperative staging of EAC and GAC is a useful tool. Although the use of EUS use may be a challenging task in many centers in Argentina, future efforts are needed to include this test in selected cases for staging patients with these types of cancers.

■ **Keywords:** endoscopic ultrasonography, gastric cancer, esophageal cancer, survival.

Recibido | Received  
10-06-20  
Aceptado | Accepted  
14-10-20

ID ORCID: Martín Galvarini Recabarren, 0000-0002-1833-3298; Francisco Schlottmann, 0000-0003-3565-0559; C. Agustín Angeramo, 0000-0001-7833-9416; Javier Kerman Cabo, 0000-0003-1052-891X; M. Agustina Casas, 0000-0003-1043-3865; José M. Mella, 0000-0001-8205-6566; Rudolf Baron Buxhoeveden, 0000-0002-6067-3819; Daniel Cimmino, 0000-0001-9170-2486; Gustavo H. Bugari, 0000-0001-8098-7113.

## Introducción

El cáncer de esófago afecta a más de 450 000 personas en todo el mundo y su incidencia está aumentando rápidamente<sup>1</sup>. En pacientes con cáncer de esófago no metastásico resecable, la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía es el procedimiento de referencia (*gold standard*) como tratamiento estándar con intención curativa.<sup>2,3</sup> El cáncer gástrico también sigue siendo un importante problema de salud mundial pues representa la quinta enfermedad más común y la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en todo el mundo, ya que causa 723 000 muertes/año, lo cual equivale al 8,8% de todas las muertes relacionadas con el cáncer<sup>4</sup>.

En la última década se ha observado un cambio en el abordaje de estas patologías, primero debido al impacto positivo del tratamiento neoadyuvante, y, segundo, al advenimiento de diferentes herramientas para lograr una mejor estadificación preoperatoria<sup>5</sup>. Actualmente, la ecoendoscopia por ultrasonido (EUS) se considera el procedimiento de referencia para la estadificación locoregional preoperatoria en cáncer gástrico y esofágico<sup>6,9</sup>. Muchos estudios han evaluado la precisión de la EUS, informando que es útil para determinar la profundidad de invasión en la pared (T), con una precisión superior al 90%. Si bien la evaluación de las metástasis ganglionares (N) parece ser menos eficaz, hay estudios previos que han demostrado excelentes resultados<sup>7,8</sup>. La EUS facilita la selección de pacientes que se beneficiarían con el tratamiento neoadyuvante seguido de la cirugía con intención curativa, así como también en la selección de los pacientes candidatos a realizarles resección local.

Lamentablemente, la Argentina es uno de los países con mayor incidencia de cáncer de esófago (7,5 y 2,5 cada 100 000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente) y estómago (7,5 y 3 cada 100 000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente) en América del Sur<sup>9</sup>; muchos de estos pacientes no tienen acceso a la EUS como estudio preoperatorio. En este trabajo se propuso como objetivo evaluar la utilidad de la EUS en la estadificación de ACG y ACE para seleccionar los pacientes candidatos a neoadyuvancia, comparándola con la etapa previa a la implementación de la EUS en un centro quirúrgico de la Argentina.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, sobre una base de datos cargada de manera prospectiva, en el período comprendido desde enero del año 2013 hasta enero de 2019, en el Hospital Alemán de Buenos Aires. Se incluyeron todos los pacientes con adenocarcinoma de esófago y estómago que fueron sometidos a cirugía con intención curativa, excluyéndose aquellos con criterios de irresecabilidad (metástasis

a distancia, invasión de aorta o columna vertebral)\_ y operados de urgencia.

Para el análisis se dividió la muestra en cuatro grupos, teniendo en cuenta el órgano y la realización o no de EUS estadificadora preoperatoria: G1, los pacientes con cáncer esofágico estadificado con EUS; G2, los pacientes con cáncer de esófago no estadificados con EUS; G3, los pacientes con cáncer gástrico estadificados con EUS y G4, los pacientes con cáncer gástrico no estadificados con EUS. Todos los pacientes de los 4 grupos fueron estadificados también con tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET-TC) o con ambas técnicas. Se definieron como criterios para realizar quimiorradioterapia neoadyuvante aquellos > T2 o  $\geq$  N1 en G1 y G2, y criterios para quimioterapia perioperatoria aquellos > T2 o  $\geq$  N1 en G3 y G4.

Los pacientes que se realizaron EUS estadificadora cumplieron un ayuno de ocho horas y esta se realizó en todos los casos con un ecoendoscopio radial de 360° (Olympus GF-UE160AL®) con frecuencias de 7,5 y 12 MHz. Los pacientes fueron sedados y monitorizados previa entrevista con el anestesiólogo; a aquellos que por factores de riesgo lo requerían se les realizó anestesia general. Se colocaron en decúbito lateral izquierdo, y todos los procedimientos fueron realizados por el mismo endoscopista.

Se incluyeron en el análisis: edad, sexo, indicación de neoadyuvancia, metástasis ganglionares en la pieza de anatomía patológica, supervivencia y tiempo de recurrencia.

Se compararon todas las variables entre los grupos de estudio.

## Análisis estadístico

Para la caracterización de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel® versión 2019.

Se realizó estadística descriptiva de las variables demográficas y clínico-quirúrgicas. El análisis estadístico se realizó con la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas y el T-test para variables continuas. La evaluación de la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier, y la comparación de las curvas mediante la prueba de *log-rank*. El análisis estadístico se realizó con el programa R versión 4.0.2®. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## Resultados

Se realizaron un total de 89 cirugías por adenocarcinoma de esófago y estómago en el período analizado, de las cuales 50 se estadificaron con EUS y 39 sin EUS.

Predominó el sexo masculino en ACE (70% y 83%) en G1 y G2, respectivamente, mientras que en

ACG observamos mayoría de sexo femenino (65% y 62%) en G3 y G4. Los pacientes con ACE tuvieron mayor porcentaje de ASA ≥ III con respecto a los ACG. Las características generales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

En los ACE, el síntoma predominante fue la disfagia en 21 (53%); en el caso de los ACG, la pérdida de peso fue el signo más frecuente en 20 (49%) de la muestra.

En G1, 23 (75%) de los pacientes realizaron neoadyuvancia, mientras que solo 2 (20%) en el G2 (p: ≤ 0,005). En cuanto a la estadificación preoperatoria, en G1 el 76% de los pacientes fueron estadificados como ≥ estadio IIB, mientras que en G2 solo el 40%. Cuando comparamos las piezas de anatomía patológica, obtuvimos 9 (30%) de metástasis ganglionares en G1 y (60%) en G2 (p: ≤ 0,005) (tabla 2).

En G3 realizó quimioterapia perioperatoria el 40% de los pacientes, mientras que solo 2 (7%) en G4 (p: ≤ 0,005). Se estadificaron como ≥ estadio IIA el 70% de los pacientes en G3, y solo el 31% en G4. En la anatomía patológica observamos metástasis ganglionares en 9 (45%) en G3 y en 13 (45%) en G4 (Tabla 3).

La supervivencia libre de enfermedad promedio en G1 fue de 20 (6-72) meses, en G2 de 25 (6-72)

■ TABLA 1

Datos demográficos

Variables	G1 (30)	G2 (10)	G3 (20)	G4 (29)	p
Edad (años)	66 (47-74)	68 (45-88)	62 (30-78)	70 (46-95)	
Sexo F/M (%)	30/70	17/83	65/35	62/38	NS
ASA ≥ III (%)	30	30	10	21	
IMC	24 (25-27)	25(20-34)	24 (18-33)	27 (19-34)	

G1: Adenocarcinoma esofágico estadificado con EUS.  
 G2: Adenocarcinoma esofágico no estadificado con EUS.  
 G3: Adenocarcinoma gástrico estadificado con EUS.  
 G4: Adenocarcinoma gástrico no estadificado con EUS.

■ TABLA 2

Estadificación preoperatoria por grupos

Variables	G1 (30)	G2 (10)	P
T1	6 (20%)	5 (50%)	NS
T2	8 (27%)	3 (30%)	
T3	16 (53%)	2 (20%)	NS
T4	-	-	NS
N0	11 (37%)	8 (80%)	NS
N1	12 (40%)	2 (20%)	NS
N2	4 (13%)	-	NS
N3	3 (10%)	-	NS
Neoadyuvancia	23 (77%)	2 (20%)	0,005
Ganglios + en AP	9 (30%)	6 (60%)	0,005

G1: Adenocarcinoma esofágico estadificado con EUS.  
 G2: Adenocarcinoma esofágico no estadificado con EUS.

■ TABLA 3

Estadificación preoperatoria por grupos

Variables	G3 (20)	G4 (29)	P
T1	9 (45%)	27 (93%)	NS
T2	6(30%)		
T3	5 (25%)	2 (7%)	NS
T4	-	-	NS
N0	12 (60%)	27 (93%)	NS
N1	7 (35%)	2 (7%)	NS
N2	1 (5%)	-	NS
N3	-	-	NS
Neoadyuvancia	8 (40%)	2 (7%)	0,005
Ganglios + en AP	9 (45%)	13 (45%)	NS

G3: Adenocarcinoma gástrico estadificado con EUS.  
 G4: Adenocarcinoma gástrico no estadificado con EUS.

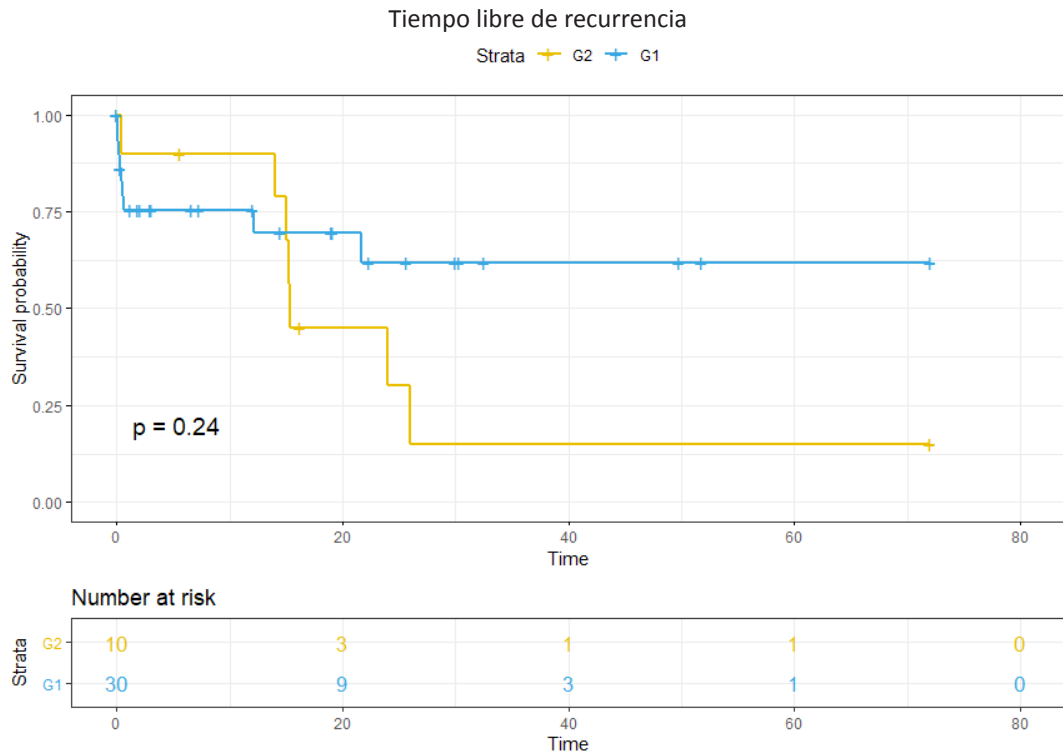
meses, en G3 de 32 (6-72) meses y en G4 de 26 (6-56) meses. La supervivencia global en G1 fue de 32 (6-72) meses, en G2 36 (6-72) meses, en G3 de 40 (6-70) meses y en G4 de 37 (6-72) meses (Figs. 1,2,3,4).

Discusión

El tratamiento neoadyuvante está ampliamente recomendado en los cánceres localmente avanzados tanto de esófago como de estómago; es por esto que la EUS se convirtió en una herramienta de gran utilidad en la estadificación preoperatoria locorregional, para seleccionar correctamente los pacientes que se beneficiarían de este tratamiento seguido de la cirugía, así como también los pacientes candidatos a resecciones locales.

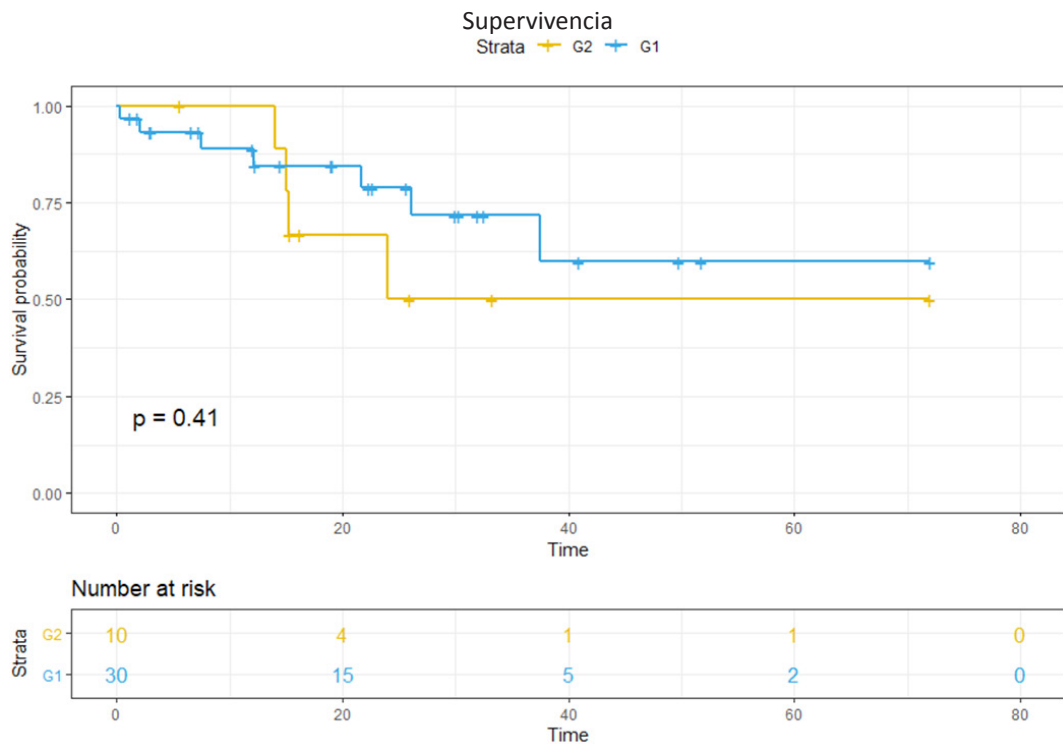
Una gran cantidad de literatura apoya a la EUS como la modalidad más precisa para la estadificación local del cáncer de esófago en comparación con la TC y la tomografía por emisión de positrones (PET-TC). Una revisión que incluyó 21 estudios encontró que la EUS tuvo una precisión del 84% para la predicción de la invasión en la pared<sup>10</sup>. Otros estudios han encontrado que la precisión de la EUS para la estadificación (T) con la mayoría de los transductores de exploración radial de 7,5-12 MHz oscila entre 75 y 92% en comparación con la TC, que tiene una precisión del 42-60%<sup>11</sup>. Sin embargo, la precisión de la EUS para la estadificación del cáncer de esófago varía según la invasión en la pared (T)<sup>12</sup>. La EUS es más fiable para clasificar T3 y T4, con precisiones de 89-94% y 88-100%; en cambio para los tumores T1 y T2, con precisiones de 75-84% y 64-85%, respectivamente<sup>10</sup>. En particular, las lesiones T2 parecen ser las más desafiantes porque están sujetas a una sobreestadificación<sup>13</sup>. Para Rice y col.<sup>14</sup>, la EUS puede diferenciar las lesiones T1 y T2 de las lesiones T3 o T4 con 87% de precisión, 82% de sensibilidad y 91% de especificidad.

■ FIGURA 1



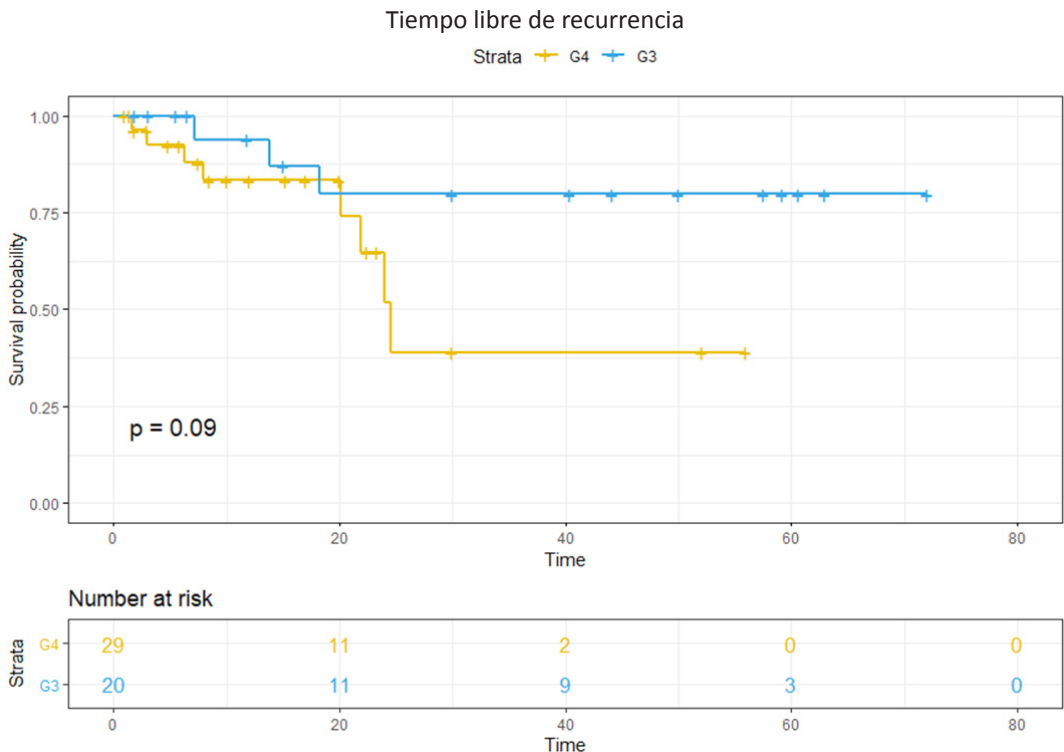
G1: Adenocarcinoma esofágico estadificado con EUS.  
 G2: Adenocarcinoma esofágico no estadificado con EUS.

■ FIGURA 2



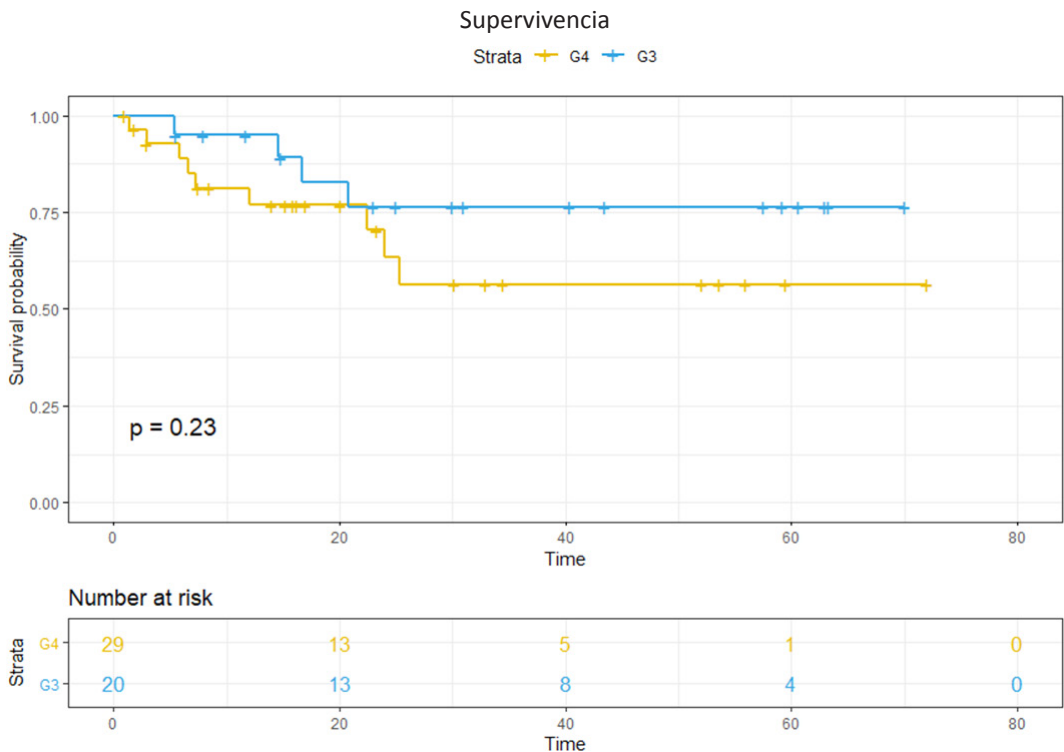
G1: Adenocarcinoma esofágico estadificado con EUS.  
 G2: Adenocarcinoma esofágico no estadificado con EUS.

FIGURA 3



G3: Adenocarcinoma gástrico estadificado con EUS.  
 G4: Adenocarcinoma gástrico no estadificado con EUS.

FIGURA 4



G3: Adenocarcinoma gástrico estadificado con EUS.  
 G4: Adenocarcinoma gástrico no estadificado con EUS.

Cuando analizamos las metástasis ganglionares encontramos en la literatura que la EUS es una de las modalidades más precisas disponibles para examinar los ganglios linfáticos regionales. Hay varias características que pueden ayudar a predecir malignidad, como por ejemplo: tamaño mayor de 1 cm, forma redonda, bordes claramente delimitados y la ecoestructura hipoeoica. Cuando las cuatro características están presentes, la precisión de estos predictores es del 80%; sin embargo, solo la minoría de los ganglios linfáticos tendrá las cuatro características presentes a la vez<sup>15</sup>. La precisión general de la EUS para la estadificación de N es del 75-80% en comparación con la tomografía computarizada, que tiene una precisión general del 51-74%<sup>10</sup>. La EUS también es superior a la valoración por PET-TC, que tiene una precisión de 37-90%<sup>16</sup>. Lowe y col.<sup>17</sup> mostraron, en un estudio prospectivo de 75 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de esófago, la sensibilidad y especificidad para la afectación ganglionar por estas modalidades, las cuales fueron 86 y 67% para EUS, 84 y 67% para TC y 82 y 60% para PET-TC<sup>17</sup>.

En nuestra serie observamos cómo la utilización de la EUS preoperatoria nos permitió aumentar el número de pacientes con adenocarcinoma de esófago que realizaron neoadyuvancia (G1: 75% vs. G2: 20%), con una esperable disminución de pacientes con metástasis ganglionares en la anatomía patológica y una prolongación en la supervivencia.

La estadificación del cáncer gástrico a través de la EUS comienza con la evaluación del tumor primario con especial atención a la profundidad de la lesión, lo cual cambia el pronóstico y el tratamiento de la patología. Los estudios que evalúan la estadificación son la EUS, la TC y resonancia magnética nuclear (RMN); estos han registrado en general que la EUS es más precisa para la estadificación tanto del T como del N<sup>18</sup>. Kuntz y col.<sup>19</sup> evaluaron la estadificación en las tres modalidades, observando que la EUS tenía la mayor precisión para la estadificación T (73%) y N (87%). La resonancia magnética tuvo la precisión más baja (48%) para definir el T, mientras que para metástasis ganglionares tanto la RMN como la TC fueron comparables (69 y 65%, respectivamente). Para Kwee y col.<sup>20</sup> –si bien la utilización de TC y resonancia magnética multidetector han demos-

trado una mejora en la precisión de la estadificación en T, la EUS sigue siendo la modalidad de imagen más precisa para la estadificación locorregional. No obstante, la TC y/o la RMN son los mejores estudios para la evaluación de enfermedad a distancia; por lo tanto, el papel complementario de la imagen transversal y la EUS en la estadificación tanto del cáncer esofágico como gástrico es primordial.

Sin bien entendemos las limitaciones de nuestro trabajo por ser un análisis retrospectivo, en nuestra serie de pacientes con adenocarcinoma gástrico también notamos el aumento de indicación de quimioterapia perioperatoria en los pacientes estadificados con EUS (G3: 40% vs. G4: 7%), hecho que no se ve reflejado en los números absolutos de metástasis ganglionares, tal vez debido a la diferencia en el tamaño de las muestras. En cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad, según lo esperado las curvas favorecen a los pacientes que alcanzaron la quimioterapia perioperatoria a pesar de no ser estadísticamente significativo.

Actualmente en la Argentina son pocos los centros que implementan rutinariamente la EUS para la estadificación del adenocarcinoma de esófago y estómago. Creemos que, en parte, se debe a la dificultad en la formación del joven endoscopista en el manejo de esta compleja herramienta. El costo de los equipos, los materiales y su adecuado mantenimiento es otra limitante debido a la delicada situación económica de nuestro país. En la bibliografía no encontramos evidencia del uso actual de la EUS para esta patología en la Argentina, pero seguramente –si quisiéramos aumentar su empleo– deberíamos empezar por entrenar a nuestros endoscopistas en diferentes centros de referencias del país y así aumentar el acceso de la población a este estudio.

## Conclusión

La utilidad de la EUS como herramienta para la estadificación locorregional en pacientes seleccionados con adenocarcinoma de esófago y estómago desempeña un papel muy importante para la selección de pacientes que realizarán tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía con intención curativa.

## ENGLISH VERSION

### Introduction

Esophageal cancer affects more than 450 000 people worldwide and its incidence is rapidly increasing<sup>1</sup>. In patients with resectable non-metastatic esophageal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery is the gold standard treatment with curative intent<sup>2,3</sup>. Gastric cancer is also a major global health problem representing the fifth most common

disease and the third most frequent cause of cancer related deaths worldwide, with 723 000 deaths per year corresponding to 8.8% of all cancer related deaths<sup>4</sup>.

Over the past decade, the approach to these conditions has changed, firstly due to the positive impact of neoadjuvant treatment, and secondly due to the advent of different tools for better preoperative staging<sup>5</sup>. Nowadays, endoscopic ultrasound (EUS) is considered the gold standard procedure for

preoperative locoregional staging of gastric and esophageal cancer<sup>6,9</sup>. Several studies evaluating the accuracy of EUS have reported that it is useful to assess the depth of tumor invasion (T stage) with an accuracy greater than 90%. Although its accuracy to assess lymph node involvement (N stage) seems to be lower, previous studies have demonstrated excellent results<sup>7,8</sup>. EUS allows for selecting patients who would benefit from neoadjuvant treatment followed by curative intent surgery or who are candidates for local resection.

Unfortunately, Argentina is one of the countries with the highest incidence of esophageal cancer (7.5 and 2.5 per 100 000 inhabitants in men and women, respectively) and gastric cancer (7.5 and 3 per 100 000 inhabitants in men and women, respectively) in South America<sup>9</sup>, and many of these patients cannot access to EUS for preoperative assessment. The aim of this study was to evaluate the usefulness of EUS for staging EAC and GAC and selecting patients who are candidates for neoadjuvant therapy, as compared with the previous stage before the implementation of EUS in a surgical center in Argentina.

## Material and methods

We conducted an observational and retrospective analysis of prospectively gathered data between January 2013 and January 2019 at the Hospital Alemán de Buenos Aires. All the patients with EAC and GAC undergoing curative intent surgery were included, except for those with criteria of unresectable cancer (distant metastases, invasion of the aorta or spinal cord) or who underwent emergency surgery.

The sample was divided in four groups considering the organ and the use EUS for preoperative staging: G1, patients with esophageal cancer and EUS; G2, esophageal cancer without EUS; G3, gastric cancer with EUS; and G4, gastric cancer without EUS. All the patients in the four groups underwent computed tomography (CT) scan, positron emission tomography (PET-CT) or both tests for staging. Patients in G1 and G2 with T2 stage or greater or  $\geq$  N1 stage were defined as candidates for neoadjuvant chemoradiotherapy, and those in G3 and G4 T2 stage or greater or  $\geq$  N1 stage were considered candidates for perioperative chemotherapy.

For EUS staging, patients were evaluated after an 8-hour fast. EUS was performed using a 360-degree radial scanning echo endoscope (Olympus GF-UE160AL<sup>®</sup>) with frequencies of 7.5 MHz and 12 MHz. All the patients were interviewed by the anesthesiologist. The procedure was performed with continuous monitoring, under sedation or general anesthesia in patients with risk factors. All the procedures were performed by the same operator

with the patient in the left lateral decubitus position.

The variables included in the analysis were age, sex, indication of neoadjuvant therapy, lymph node metastases in the surgical specimen, overall survival and disease-free survival.

All the variables were compared among the study groups.

## Statistical analysis

Data were stored using a Microsoft Office Excel<sup>®</sup> spreadsheet 2019.

Descriptive statistics was used for the demographic, clinical and surgical variables.

Categorical variables were analyzed with the chi square test, and the t test was used to continuous variables. Overall survival and disease-free survival were evaluated with the Kaplan-Meier curves and were compared using log-rank test. All the statistical calculations were performed using R 4.0.2 software package. A P value < 0.05 was considered statistically significant.

## Results

During the period analyzed, 89 surgeries for EAC and GAC were performed; 50 of these patients underwent EUS staging.

Most patients with EAC were men (70% in G1 and 83% in G2), while GAC was more common in women (65% in G3 and 62% in G4). More patients with EAC had American Society of Anesthesiologists (ASA) grade  $\geq$  III than those with GAC. Patients' general characteristics are displayed in Table 1.

Dysphagia was the most common symptom in EAC (21 patients, 53%) while weight loss was more common in GAC (20 patients, 49%).

Twenty-three (75%) patients in G1 and 2 (20%) patients in G2 received neoadjuvant therapy ( $P \leq 0.005$ ). Of the patients undergoing preoperative staging, 76% and 40% corresponded to IIB stage or greater in G1 and G2, respectively. Lymph node metastases were observed in 9 (30%) of surgical specimens in G1 and in 60% in G2 ( $P \leq 0.005$ ) (Table 2).

In G3 and G4, 40% and 7% of the patients, respectively, received perioperative chemotherapy ( $P \leq 0.005$ ). Seventy percent of the patients in G3 and 31% in G4 corresponded to IIA stage or greater. Lymph node metastases were observed in 9 (45%) surgical specimens in G3 and in 13 (45%) in G4 (Table 3).

Mean disease-free survival was 20 (6-72) months in G1, 25 (6-72) months in G2, 32 (6-72) months in G3 and 26 (6-56) months in G4. Overall survival was 32 (6-72) months in G1, 36 (6-72) months in G2, 40 (6-70) months in G3 and 37 (6-72) months in G4 (Fig. 1, 2, 3, and 4).

■ TABLE 1

Demographic data					
Variables	G1 (30)	G2 (10)	G3 (20)	G4 (29)	p
Age (years)	66 (47-74)	68 (45-88)	62 (30-78)	70 (46-95)	NS
Sex F/M (%)	30/70	17/83	65/35	62/38	
ASA grade ≥ III (%)	30	30	10	21	
Body mass index	24 (25-27)	25(20-34)	24 (18-33)	27 (19-34)	

G1: Esophageal adenocarcinoma with EUS staging  
 G2: Esophageal adenocarcinoma without EUS staging  
 G3: Gastric adenocarcinoma with EUS staging  
 G4: Gastric adenocarcinoma without EUS staging

■ TABLE 2

Preoperative staging by groups			
Variables	G1 (30)	G2 (10)	P
T1	6 (20%)	5 (50%)	NS
T2	8 (27%)	3 (30%)	
T3	16 (53%)	2 (20%)	NS
T4	-	-	NS
N0	11 (37%)	8 (80%)	NS
N1	12 (40%)	2 (20%)	NS
N2	4 (13%)	-	NS
N3	3 (10%)	-	NS
Neoadjuvant therapy	23 (77%)	2 (20%)	0.005
Lymph nodes + in PR	9 (30%)	6 (60%)	0.005

G1: Esophageal adenocarcinoma with EUS staging  
 G2: Esophageal adenocarcinoma without EUS staging  
 PR: Pathology report

■ TABLE 3

Preoperative staging by groups			
Variables	G3 (20)	G4 (29)	P
T1	9 (45%)	27 (93%)	NS
T2	6(30%)		
T3	5 (25%)	2 (7%)	NS
T4	-	-	NS
N0	12 (60%)	27 (93%)	NS
N1	7 (35%)	2 (7%)	NS
N2	1 (5%)	-	NS
N3	-	-	NS
Neoadjuvant therapy	8 (40%)	2 (7%)	0.005
Lymph nodes + in PR	9 (45%)	13 (45%)	NS

G3: Gastric adenocarcinoma with EUS staging  
 G4: Gastric adenocarcinoma without EUS staging  
 PR: Pathology report

## Discussion

Neoadjuvant treatment is widely recommended in locally advanced esophageal and gastric cancers. For this reason, EUS has become a very useful tool for preoperative locoregional staging to correctly select patients who would benefit from this treatment followed by surgery and those who are candidates for local resections.

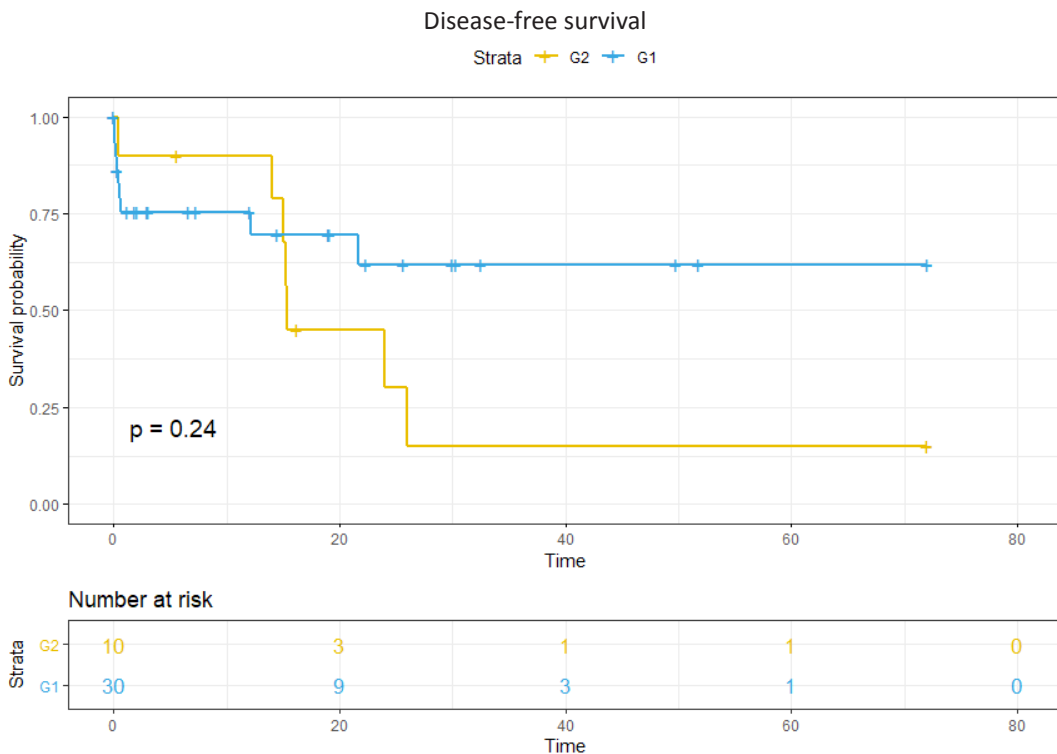
There are plenty of publications supporting EUS as the modality with the highest accuracy for locoregional staging of esophageal cancer compared with CT scan or PET-CT. A review of 21 studies reported an accuracy of 84% for EUS to predict depth of tumor invasion<sup>10</sup>. Other studies have reported that the accuracy of EUS for T staging with most 7.5-12 MHz radial scanning transducers ranges from 75 to 92% compared with CT scan with an accuracy of 42-60%<sup>11</sup>. However, the accuracy of EUS for staging of esophageal cancer varies according to the depth of tumor invasion (T stage)<sup>12</sup>. EUS is more reliable for staging T3 and T4 tumors, with an accuracy of 89-94% and 88-100%, respectively, but is lower for T1 and T2 tumors, with an accuracy of 75-84% and 64-85%, respectively<sup>10</sup>. In particular, T2 lesions seem to be most challenging because they are more likely to be over-staged<sup>13</sup>. Rice et al.<sup>14</sup> reported that EUS could differentiate T1 and T2 lesions from T3 or T4 lesions with 87% accuracy, 82% sensitivity and 91% specificity.

EUS represents one of the most accurate modalities available for examining regional lymph nodes to assess metastasis. Endosonographic features predictive of malignancy include size greater than 1 cm, rounded contour, sharply demarcated borders, and hypoechoic structure. When the four features are present, malignancy can be predicted with 80% accuracy; yet, only a few lymph nodes will have the four characteristics<sup>15</sup>. The overall accuracy of EUS for N staging is 75-80% compared with 51-74% of CT scan<sup>10</sup> and 37-90% of PTE-CT<sup>16</sup>. In a prospective study of 75 patients with recent diagnosis of esophageal cancer, Lowe et al.<sup>17</sup> reported that the sensitivity and specificity of EUS, CT and PET-CT to detect lymph node involvement were 86% and 67%, 84% and 67% and 82% and 60%, respectively.

In our series, the use of EUS increased the number of patients with EAC who received chemotherapy (G1 75% vs. G2 20%) and, as expected, reduced the number of patients with lymph node metastasis in the pathology report and increased survival.

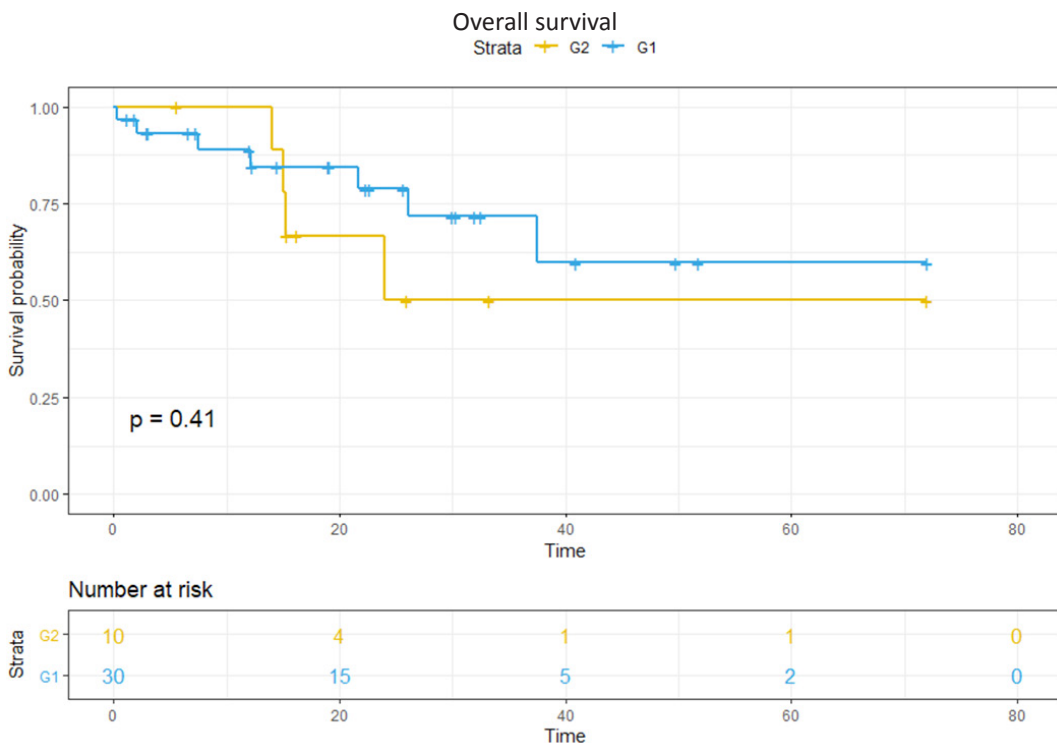
EUS staging of gastric cancer starts with the assessment of the primary tumor, paying particular attention to the depth of tumor invasion, as it changes the outcome and treatment. EUS, CT scan and magnetic resonance imaging (MRI) are the imaging tests used for

FIGURE 1



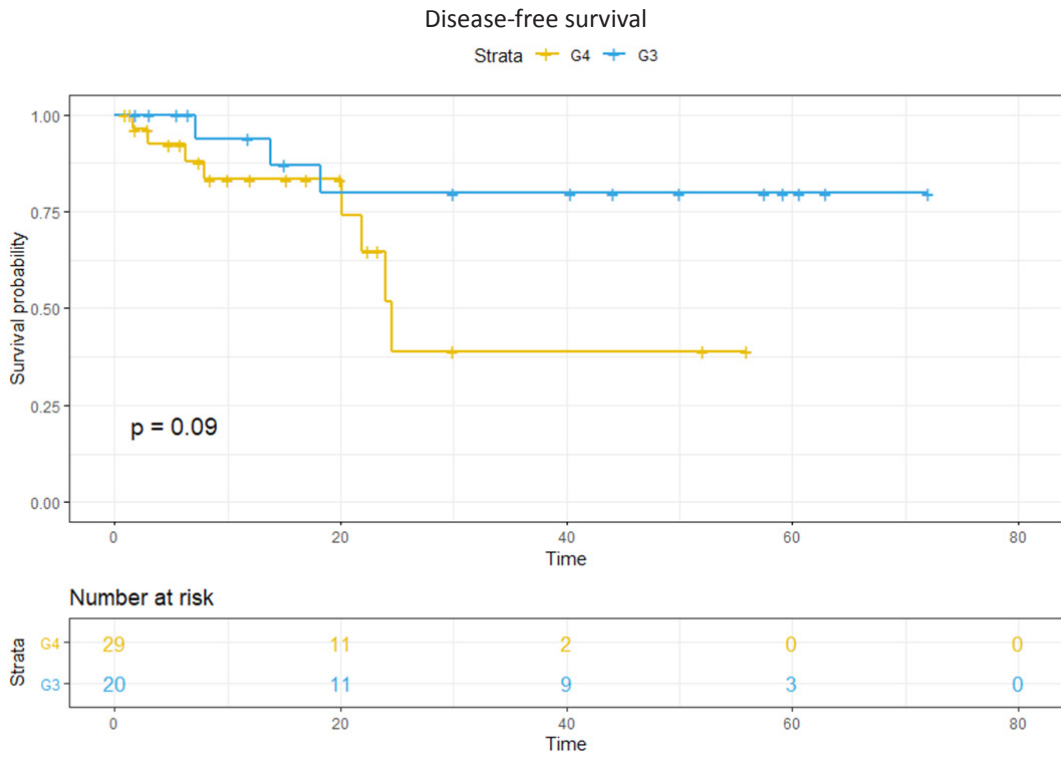
G1: Esophageal adenocarcinoma with EUS staging  
 G2: Esophageal adenocarcinoma without EUS staging

FIGURE 2



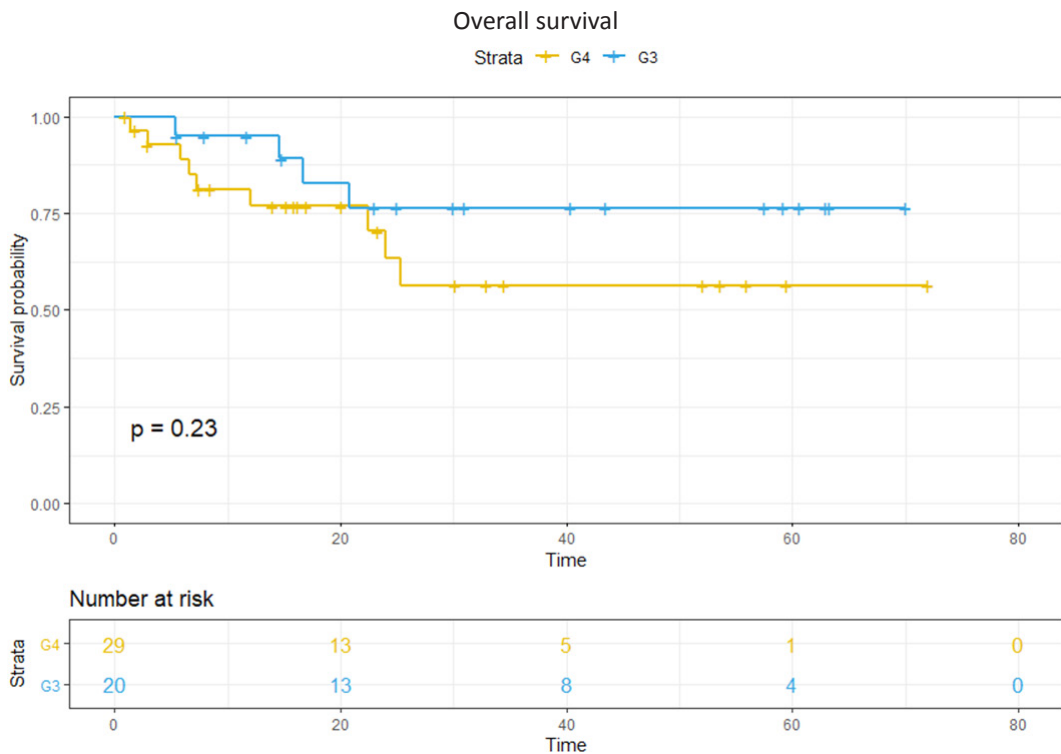
G1: Esophageal adenocarcinoma with EUS staging  
 G2: Esophageal adenocarcinoma without EUS staging

■ FIGURE 3



G3: Gastric adenocarcinoma with EUS staging  
 G4: Gastric adenocarcinoma without EUS staging

■ FIGURE 4



G3: Gastric adenocarcinoma with EUS staging  
 G4: Gastric adenocarcinoma without EUS staging

staging; EUS has shown the best accuracy for T and N staging<sup>18</sup>. Kuntz et al.<sup>19</sup> evaluated the three modalities and reported that EUS had the greatest accuracy for T staging (73%) and N staging (87%). The lowest accuracy for T staging was observed with MRI (48%), while MRI and CT scan showed similar performance for N staging (69% and 65%, respectively). Kwee et al.<sup>20</sup> reported that although multidetector CT and MRI have improved the accuracy for T staging, EUS remains the first-choice imaging modality for locoregional staging. However, CT and MRI are the best studies for evaluating distant disease; therefore, the complementary role of cross-sectional imaging and EUS in staging of esophageal and gastric cancer is of utmost importance.

We understand the limitations of our study due to its retrospective nature. In our series of patients with GAC we observed a higher number of indications of perioperative chemotherapy in patients undergoing EUS staging (G3 40% vs. G4 7%) which is not reflected in the absolute numbers of lymph node metastases, probably due to the difference in the sample size. In terms of overall survival and disease-free survival, those patients treated with perioperative chemotherapy had better

outcome as expected but not statistically significant.

Nowadays, there are not many centers in Argentina that routinely implement EUS for staging of EAC and GAC. We believe that this is partly due to the difficulty in training young endoscopists in the use of this complex tool. The cost of the equipment, materials and their adequate maintenance is another limitation due to the fragile economic situation of our country. We did not find any evidence of the current use of EUS in Argentina for this disease in the literature, but if we want to expand its use, we should start by training our endoscopists in different reference centers in the country and thus increase the access of the population to this practice.

## Conclusions

The use of EUS as a tool for locoregional staging in selected patients with EAC and GAC plays a very important role in the selection of patients who will undergo neoadjuvant treatment before curative intent surgery.

## Referencias bibliográficas /References

- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013; 381(9864):400-12.
- Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017; 265(3):481-491. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001905.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, 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*. 2015; 16(9):1090-1098. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359-E386.
- Badgwell B, Das P and Ajani J. Treatment of localized gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: The role of accurate staging and preoperative therapy. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 149.
- Puli SR, Batapati J, Reddy K, et al. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4011-9.
- Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: A multi-institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Am Coll Surg*. 2015; 220: 48-6.
- Kim JH, Song KS, Youn YH, et al. Clinicopathologic factors influence accurate endosonographic assessment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66:9018.
- Diaz, M.d.P., Icaza, G., Nuñez, L. et al. Gastric Cancer Mortality Trends in the Southern Cone: Disentangling age, period and cohort patterns in Argentina and Chile. *Sci Rep*. 2020; 10 (1526). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58539-w>
- Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of the literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995; 5(3):537-47.
- Rosch T. Esophageal cancer: the Munich experience. In: Van Dam J, Sivak M(editors). *Gastrointestinal endosonography*. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
- Saunders HS, Wolfman NT, Ott DJ. Esophageal cancer. *Radiologic staging*. *Radiol Clin North Am*. 1997; 35:281-94.
- Heidemann J, Schilling MK, Schmassmann A, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of esophageal carcinoma. *Dig Surg*. 2000; 17:219-24.
- Rice TW, Blackstone EH, Adelstein DJ, et al. Role of clinically determined depth of tumor invasion in the treatment of esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125:1091-102.
- Catalano MF, Sivak Jr MV, Rice T, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40:442-6.
- Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 1997; 64:770-6. Discussion 776-7.
- Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*. 2005; 7:422-30.
- Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology*. 1991; 181(2):426-32.
- Kuntz C, Herfarth C. Imaging diagnosis for staging of gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 1999; 17(2):96-102.
- Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007; 25(15):2107-16.