



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

TESIS DOCTORAL

**UTILIDAD DE LA ECOENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA DE RE-ESTADIAJE
PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL TRAS
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER ESOFAGOGÁSTRICO.
COMPARATIVA CON PET-TC Y CORRELACIÓN CON PRONÓSTICO Y
SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.**

Doctorando: Víctor Amezcua Hernández

Director: Prof. Dr. Eduardo Redondo Cerezo

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública



**UTILIDAD DE LA ECOENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA DE RE-ESTADIAJE
PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL TRAS TRATAMIENTO
NEOADYUVANTE DEL CÁNCER ESOFAGOGÁSTRICO. COMPARATIVA CON
PET-TC Y CORRELACIÓN CON PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA DE LOS
PACIENTES.**



Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Víctor Amezcua Hernández

Granada 2023

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Víctor Amezcua Hernández
ISBN: 978-84-1195-142-5
URI: <https://hdl.handle.net/10481/89360>



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi familia tanto en España como en UK, por su constante apoyo y amor incondicional a lo largo de este arduo proceso. Su paciencia, comprensión y ánimo han sido fundamentales en mi camino hacia la culminación de esta tesis doctoral. Especially to my wife Victoria, whose presence by my side has been my greatest source of strength and motivation.

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. Eduardo Redondo Cerezo por su guía experta, dedicación incansable y sabios consejos a lo largo de esta investigación. Sin su orientación, este logro habría sido inalcanzable. También a mis compañeros de trabajo y amigos, Javier García, Paco Valverde, JuanGa, Rita, Antonio Rodríguez, cuyas discusiones, intercambio de ideas y colaboración en proyectos paralelos enriquecieron enormemente mi trabajo. Su apoyo mutuo ha sido invaluable.

Agradezco sinceramente a todos los pacientes y a sus familias que se prestaron a formar parte de este estudio. Sin su contribución, este trabajo no habría sido posible, y espero que los hallazgos de esta tesis puedan ser beneficiosos para la sociedad en general y este subgrupo de pacientes en particular.

Quiero expresar mi gratitud al Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por proporcionar los recursos y el entorno propicio para llevar a cabo esta investigación. Su compromiso y apoyo logístico fue esencial para la realización de este proyecto.

Por último, agradezco a todos los que, de una forma u otra, contribuyeron a la realización de este trabajo. Esta tesis doctoral representa el resultado de un esfuerzo conjunto y el apoyo de muchas personas, y estoy sinceramente agradecido por ello.



“Audentes fortuna iuvat”

La suerte es de los audaces

Plinio el Viejo, circa 79 d. C



INDICE TEMÁTICO

1	RESUMEN SINÓPTICO	12
1.	INTRODUCCIÓN	15
1.1	Cáncer Gástrico	15
1.1.1	Epidemiología	15
1.1.2	Factores de riesgo	18
1.1.3	Características clínicas: signos y síntomas	21
1.1.4	Características clínicas: síndrome paraneoplásico	22
1.1.5	Clasificación de los distintos tipos de tumores gastroesofágicos.....	23
1.2	Cáncer esofagogástrico (unión gastroesofágica).....	26
1.3	Estadificación cáncer esofagogástrico	28
1.3.1	Clasificación Siewert.....	28
1.3.2	Clasificación TNM	30
1.3.3	TC	39
1.3.4	PET-TC	40
1.3.5	USE.....	41
1.3.6	Laparoscopia diagnostica.....	45
1.4	Terapia Neoadyuvante cáncer esofagogástrico	46
1.4.1	Quimioterapia.....	46
1.4.2	Radioterapia	49
1.4.3	Otros.....	50
1.5	Reestadificación Cáncer Esofagogástrico tras terapia perioperatoria	50
1.5.1	PET-TC	51
1.5.2	Ultrasonografía endoscópica.	52
1.6	Cirugía.....	55
1.6.1	Principios quirúrgicos de la resección de tumores esofagogástricos.....	55
1.6.2	Principios quirúrgicos de la resección de tumores gástricos.....	56
1.7	Linfadenectomía	57



1.8	Anatomía patológica	60
1.9	Factores pronósticos cáncer gástrico y gastroesofágico	61
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
2.1	Hipótesis de estudio	65
2.2	Objetivos del estudio	66
2.3	Diseño del estudio	67
2.4	Implicaciones éticas	68
3	MATERIAL Y MÉTODOS	70
3.1	Tipo de estudio	70
3.2	Ámbito de estudio.....	70
3.3	Periodo de estudio	70
3.4	Participación y sujetos de estudio.....	71
3.4.1	Criterios de inclusión.....	71
3.4.2	Criterios de exclusión	71
3.5	Variables de análisis del estudio	72
3.5.1	Metodología de obtención de variables	73
3.5.2	Seguimiento de los pacientes	76
3.5.3	Variables de resultados y medibles.....	77
3.6	Métodos estadísticos.....	77
4	RESULTADOS	80
4.1	Características de la población	80
4.1.1	Edad, sexo y síntoma guía.....	80
4.1.2	Localización	80
4.1.3	Características anatomopatológicas de los tumores	80
4.1.4	Estadificación	81
4.1.5	Tratamiento sistémico neoadyuvante.....	83
4.2	Reestadificación tras neoadyuvancia	83
4.2.1	Reestadificación con USE.....	83
4.2.2	Reestadificación con PET-TC	84



4.2.3	Reestadificación con TAC.....	85
4.3	Cirugía.....	86
4.4	Análisis de las piezas quirúrgicas.....	86
4.5	Análisis de supervivencia: Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	87
4.6	Análisis de supervivencia: Supervivencia global.....	90
5	DISCUSIÓN.....	95
6	CONCLUSIONES	101
7	REFERENCIAS.....	103
8	LISTA DE ABREVIATURAS	115
9	LISTA DE FIGURAS	117
10	LISTA DE TABLAS.....	118
11	PRODUCCION CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL.	120



1 RESUMEN SINÓPTICO

Antecedentes: A pesar de que la ecografía endoscópica (USE) es una herramienta establecida en la estadificación del cáncer gástrico y gastroesofágico, sigue siendo objeto de controversia en el contexto de la reestadificación posterior al tratamiento preoperatorio. Las pautas de práctica clínica sugieren su uso, pero no se implementa de manera uniforme en todos los centros. Nuestro propósito es investigar la precisión de la USE y la PET-TC como herramientas diagnósticas en la reestadificación y como herramientas pronósticas en la predicción de la supervivencia de los pacientes.

Material y métodos: Llevamos a cabo un estudio retrospectivo utilizando una base de datos prospectiva que incluyó a todos los pacientes sometidos a USE y PET-TC para el diagnóstico de cáncer gástrico o gastroesofágico entre 2010 y 2021 en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada. La USE y la PET-TC se repitieron en la reestadificación dentro de los 21 días previos a la cirugía. También analizamos el papel de la USE en la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia.

Resultados: Se estudiaron 185 pacientes, de los cuales 139 eran hombres (74,7%). En el contexto de la reestadificación, la precisión global de la USE para distinguir entre T1-T2 y T3-T4 después de la terapia fue del 66,7% (IC95% 50,3-77,8%, kappa 0,17); para la estadificación del N, la precisión se determinó en un 70,8% (IC95%: 51,8%-81,8%, kappa 0,39). En el mismo escenario, el PET-TC mostró una precisión del 60,4% (IC95: 46,3-73%, kappa 0,16) para la positividad en el N. En el análisis Kaplan-Meier, los ganglios positivos detectados en la USE de reestadificación y en el PET-TC se correlacionaron significativamente con la supervivencia libre de enfermedad (DFS). Un análisis de regresión multivariante COX reveló que en la reestadificación del descriptor TNM-N mediante USE y PET-CT, así como el índice de Charlson, se correlacionaron con la supervivencia libre de enfermedad. Las adenopatías detectadas por USE y PET-CT también se erigieron como predictores de la supervivencia global (OS). Sin embargo, en el mismo análisis multivariante, solo el índice de Charlson y la respuesta del TNM-T mediante USE fueron factores de riesgo independientes para la supervivencia global.



Conclusión: Tanto la USE como la PET-TC son herramientas válidas, aunque aún no óptimas, para determinar el TNM en pacientes que han recibido tratamiento perioperatorio para el cáncer gástrico y se someten a cirugía. Ambas técnicas pueden predecir la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, siendo la respuesta al tratamiento analizada mediante USE y la afectación ganglionar previa a la cirugía los principales predictores.

Palabras clave: *Adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, adenocarcinoma gástrico, ecografía endoscópica (USE), tomografía por emisión de positrones (PET-TC), terapia neoadyuvante, terapia perioperatoria, supervivencia, pronóstico.*



CAPÍTULO 1

Introducción



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una de las formas más importantes, comunes y letales de enfermedad neoplásica maligna. Su distribución entre distintas regiones y localizaciones geográficas es variable. A pesar de los avances en medicina y de la mejora de las técnicas diagnósticas, aun hoy, aproximadamente el 50% de los pacientes van a presentar una extensión loco regional avanzada como enfermedad de debut, y de estos, únicamente la mitad es tributaria de resección con intención curativa, siempre y cuando no haya documentada enfermedad a distancia. Los tumores curables de presentación precoz son normalmente asintomáticos y rara vez se detectan fuera de los programas de cribado que no son uniformemente aplicados en todos los países, siendo su implementación más generalizada en aquellos países donde la incidencia es muy alta, como Chile, Corea, Venezuela o Japón. [1-2]

1.1 Cáncer Gástrico

Los tumores gástricos son clasificados de manera primaria según su distribución topográfica. Por un lado, tenemos los tumores cardiales (localizados en el extremo proximal o superior del estómago) y tumores no cardiales (parte inferior del estómago). Se conoce que los tumores del cardias gástrico se desarrollan en la región adyacente a la unión gastroesofágica y comparten características epidemiológicas y evolutivas con el adenocarcinoma del estómago convencional del cuerpo y fundus gástrico. No obstante, la localización del tumor primario en otras regiones del estómago es más frecuente, siendo la parte inferior del mismo el origen de la mayor parte de los tumores diagnosticados. [3]

1.1.1 Epidemiología

De acuerdo con la base de datos GLOBOCAN, el cáncer gástrico sería la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo. Su incidencia varía de manera significativa dependiendo de la región geográfica que analicemos. Las mayores tasas de incidencia se dan en Asia del Este (Mongolia, China, South Corea y Japón), las regiones Andinas de Suramérica y Europa del este. [1,4]



En el caso de Estados Unidos, observamos cifras por encima de los 26.000 pacientes diagnosticados cada año, de los cuales en torno a 11.000 morirán a consecuencia de esta enfermedad. En contraste, las tasas más bajas se encuentran en Norteamérica, Europa del Norte, la mayoría de las regiones de África y Sudeste asiático. [5]

No obstante, teniendo en cuenta una visión global de la enfermedad, podemos decir que la incidencia del cáncer gástrico tiende al descenso paulatino en las últimas décadas. Parte de esto, se debe a la mejora en el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter Pylori*, así como a la mejor caracterización de otros factores de riesgo dietéticos o medioambientales que pudieran estar asociados con la neoplasia y el diseño de estrategias preventivas. Mejoras significativas en la refrigeración y almacenamiento de comida, así como la reducción de la práctica de la salazón, previenen la contaminación bacteriana y fúngica y a la postre, los tumores gástricos. Asimismo, en la actualidad la población tiene mayor acceso a alimentos frescos y vegetales, lo que constituye una fuente notable de antioxidantes que son preventivos para esta enfermedad.

Sin embargo, a pesar de una tendencia generalizada a la baja, se aprecia un incremento del cáncer gástrico (tanto cardial como en otras localizaciones) entre pacientes de menos de 50 años tanto en regiones de alta como de baja incidencia. [5]

Las diferencias geográficas también afectan a la tasa de reducción de esta incidencia. Países como Estados Unidos o UK presentan mayor descenso en comparación con países tradicionalmente afectados por cáncer gástrico como Japón. El caso de China es interesante dado que, pese a que existe una reducción global de la tasa de cáncer gástrico, se aprecia un incremento del cáncer gástrico precoz en su población. [5]

Igualmente, el sexo del paciente influye en la incidencia del cáncer gástrico. Se observan mayores incidencias en hombres que, en mujeres, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo y esto tiene impacto también en la tendencia al descenso de la incidencia y de las tasas de mortalidad, siendo el descenso más pronunciado de estos dos indicadores en mujeres que en hombres. [5]

Atendiendo a cifras de mortalidad, el cáncer gástrico constituye la cuarta causa de muerte por cáncer de manera global. Las tasas de mortalidad permanecen elevadas en la actualidad, debido en parte a que

es frecuente el debut como enfermedad localmente avanzada irreseccable o directamente metastásica.

Aun así, como se ha mencionado antes, se aprecia una disminución de la mortalidad con diferencias -al igual que la incidencia- entre regiones geográficas y etnicidad. [5]

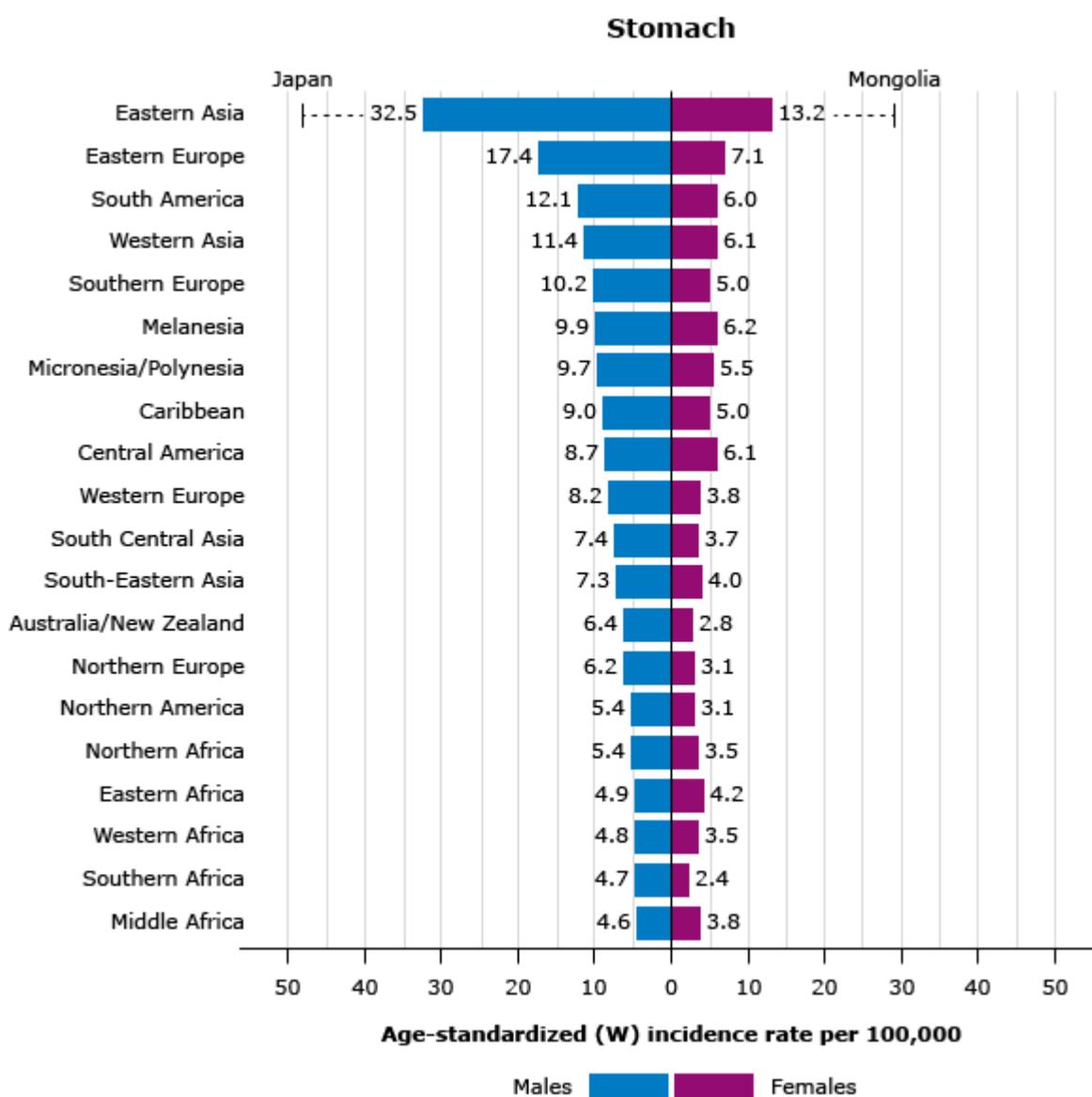


Figura 1.- Incidencia de cáncer gástrico en 2020. Estandarizada por edad y por región, y distribuida por género. Adaptada de Sung *et al.* CA Cancer J Clin 2021; 71:209.

1.1.2 Factores de riesgo

Fundamentalmente podemos identificar dos variantes histológicas diferentes de cáncer gástrico. La más frecuente sería “fenotipo intestinal” cuyos especímenes de biopsia identifican células diferenciadas de forma similar a los adenocarcinomas del tracto intestinal. Existe otro subtipo, denominado “difuso”, en cuya carcinogénesis se observa una pérdida de mecanismos de anclaje intercelular, dotando al epitelio de una imposibilidad para formar estructuras glandulares, siendo el desorden arquitectónico frecuente en el análisis de la biopsia. Puede presentarse de manera hereditaria y casi siempre está ligado a una mutación en línea germinal de la proteína E-Cadherina (CDH1). [3]

Aunque hoy en día no se tienen claros los mecanismos subyacentes que intervienen en la patogénesis del cáncer gástrico, pueden catalogarse como factores de riesgo los siguientes:

a) Lesiones precursoras

En adenocarcinomas con fenotipo intestinal, podríamos evidenciar un modelo transformativo progresivo en el que se inicia una gastritis crónica que evoluciona a una gastritis crónica atrófica, y esta eventualmente activara los mecanismos de la carcinogénesis evolucionando a una metaplasia intestinal, seguido de displasia de alto grado y al final del proceso se generara un adenocarcinoma. [6]. La gastritis crónica corporal difusa se puede producir por fases avanzadas de la infección persistente por *H Pylori*, relacionándose también con el desarrollo de anemia perniciosa o dietas muy ricas en sal. Ello producirá una pérdida del volumen y número de células parietales, con el consiguiente impacto negativo en la producción de ácido clorhídrico (HCl), resultando en hipo o aclorhidria. Fisiológicamente, este descenso afectará a los niveles luminales de ácido ascórbico (vitamina C) y producirá una secreción reactiva de gastrina, que actúa como un inductor de la proliferación celular epitelial. [7]

Igualmente, disminuciones de la secreción de HCl por otras causas (cirugía, reflujo biliar, anastomosis Billroth III), generarían un ambiente propicio para la colonización bacteriana, que actúa como estímulo para la conversión de nitratos de la dieta en potentes mutagénicos como el N-Nitroso. Esta situación también genera un aumento de los radicales libres (especies reductoras de oxígeno) que, sin el efecto neutralizante de antioxidantes como el ácido ascórbico u otras vitaminas, pueden originar proliferación celular descontrolada. [8]



Los cánceres gástricos de tipo difuso, al contrario que los cánceres gástricos de tipo intestinal, no tienen una lesión precursora precancerosa claramente definida.

b) Gastritis atrófica autoinmune:

Se trata de un fenómeno autoinmune que acaba produciendo una atrofia del epitelio glandular y sus células diferenciadas (células parietales). La pérdida del tejido exocrino de la mucosa produce hipoclorhidria (descenso de ácido clorhídrico) y, por consiguiente, alteración del equilibrio ácido-base local (incremento del pH del medio gástrico). Esa alteración cambia las condiciones locales del estómago, permitiendo la colonización bacteriana y particularmente en aquellas especies provistas de nitrato-reductasa, se promoverá la nitrosación. Este mecanismo químico, puede ser genotóxico. De manera asociada, la pérdida de tejido exocrino y endocrino influye negativamente en los fenómenos de reparación de la zona, resultando en una dificultad o imposibilidad del estómago de reparar el daño, lo que determina vulnerabilidad epitelial y favorece el desarrollo de ambos tipos de tumores (cardiales y no cardiales). [8]

c) Metaplasia intestinal y displasia:

Se entiende este fenómeno biológico como un cambio reversible de un tipo de célula completamente diferenciada a otro diferente, muchas veces propio de otro tejido, como proceso de adaptación a un estímulo ambiental. Lo más común es una metaplasia intestinal. Ocurre por lo general como consecuencia de una exposición continua a ácido, que muchas veces es consecuencia de una infección por H Pylori, o bien secundaria al fenómeno opuesto, el reflujo biliar contante. Existen datos que sostienen que esta metaplasia actuaría como una lesión precursora para el cáncer gástrico de tipo intestinal. Un grado más avanzado es la presencia de elementos celulares con atipia (displasia) que evoluciona de bajo a alto grado. En esta última, las probabilidades de desarrollar un cáncer gástrico son notables. En torno a un 20-40% de los pacientes con cáncer gástrico, tienen asociados fenómenos de displasia, estimándose en un 21%, 33% y 57% la tasa de progresión de displasia a cáncer gástrico si se diagnostica displasia leve, moderada o grave, respectivamente. [9]

d) Factores de riesgo ambientales.

Como se ha comentado, las diferencias geográficas y étnicas tienen impacto en la incidencia del cáncer gástrico. Es probable, por tanto, que exposición a determinados factores



ambientales pueda tener un papel determinante en la etiopatogenia del cáncer gástrico.

La infección por *Helicobacter pylori* ha sido catalogada por la IARC como grupo 1 o carcinogénico definitivo. *H. Pylori* es el promotor y una causa común de gastritis. Esa inflamación de la mucosa, de manera sostenida en el tiempo, puede generar cambios epiteliales, originando fenómenos como atrofia o metaplasia intestinal. Se estima que la infección por *H. Pylori*, puede incrementar hasta seis veces el riesgo de adenocarcinoma gástrico no cardial, de ambos tipos: intestinal y difuso. [7,9]

Igualmente, la IARC, estima que entre el 36 y 47% de todos los pacientes con cáncer gástrico en todos los países con independencia de su desarrollo socioeconómico, son solamente atribuibles a la infección por *H. Pylori*. A nivel mundial, esto corresponde a 350.000 cánceres gástricos anuales asociados a esta infección. A pesar de que hay múltiples hipótesis propuestas para explicar el papel de *H Pylori* en la carcinogénesis, el mecanismo etiopatogénico no se conoce completamente. Múltiples estudios han demostrado la asociación entre la infección de *H. Pylori* y linfoma intestinal asociado a la mucosa (MAL Toma), con datos fiables que demuestran que la erradicación con tratamiento antibiótico de *H Pylori*, induce la remisión completa de formas mucosas de este tumor. Asimismo, la erradicación de *H Pylori* en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, reduce la incidencia de esta neoplasia en áreas endémicas (con alta incidencia de cáncer gástrico). [9,10]

Los diferentes factores dietéticos han sido igualmente objeto de investigación. Estudios ecológicos, caso-control y de cohortes, sugieren que alimentos ricos en sal y preservados en sal (comidas procesadas, pescado salado, carne curada o vegetales salados), podrían constituir probables factores de riesgo para cáncer gástrico. Los compuestos N-nitroso, forman parte tanto de frutas como vegetales, quesos y carne curada. Esos nitratos son absorbidos en el estómago y secretados en la saliva en una forma concentrada. Allí son reducidos a nitritos por bacterias especializadas. Esos nitritos pueden reaccionar con compuestos nitrosa tales como aminas, amidas, aminoácidos. El resultado químico neto es la formación de compuestos N-nitroso, que podrían contribuir en la generación de lesiones gástricas precancerosas al ser agresivos contra la arquitectura epitelial [11, 12].

Otros factores destacables que podrían comportar riesgo serian la disminución de folatos en sangre, la obesidad, hábito tabáquico, exposiciones ocupacionales (trabajadores de



carbón y procesados siderometalúrgicos), factores microbiológicos como el virus de Epstein Barr, alcohol, antecedentes de cirugía gástrica (más frecuente en gastrectomías con reconstrucciones Billroth II), grupo sanguíneo A, antecedentes de úlcera péptica, o anemia perniciosa entre otros. [13,14]

Asimismo, aspectos de la vida del paciente pueden modular esta respuesta del estómago a carcinogénicos. Tomas frecuentes y suficiente de vitamina C, pueden tener un importante rol en la prevención del daño causado por *H Pylori* a través de su efecto neutralizador de especies reductoras de oxígeno. Se cree que tanto el Betacaroteno como el Ácido ascórbico, interfieren en la transición epitelio-mesénquima a través de sus efectos antinitrosantes y antioxidantes. Estos últimos actuarían como factores protectores frente al desarrollo de lesiones precursoras o a la transición a fenotipos más agresivos de las previamente existentes. Modelos de análisis de potenciales carcinogénicos, reconocen la interrelación de factores externos (infección por *H Pylori* o componentes nitrogenados) con la presencia de factores protectores con habilidad para la reparación de ADN como los antioxidantes. [15]

La duración de la infección también es clave. Aquellos niños que contraen la infección de *H. Pylori* en edades precoces de la vida y continúan hacia la vida adulta sin completar terapia erradicadora, pueden desarrollar un incremento significativo del daño mutagénico en ADN y transformación maligna del epitelio. El huésped importa, y la interrelación del genotipo de *H. Pylori* (principalmente, *cagA*, *vacAm1* and *vacAs1*) con los distintos polimorfismos genéticos y del tipo de citoquinas del huésped (IL-1B-511*t/*t o IL-1B-511*T/*C) tienen un papel relevante sobre las de la infección y como se produce el cáncer gástrico. El estudio genotípico conjunto entre huésped y bacteria podría conducir al diseño e implementación de planes personalizados de erradicación para un individuo o población concreta. [9,15]

1.1.3 Características clínicas: signos y síntomas

Desgraciadamente la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico, son asintomáticos. Los síntomas más comunes de cáncer gástrico en las etapas iniciales son inespecíficos como pérdida de peso o dolor abdominal persistente. La pérdida de peso puede ser multifactorial, pero en la mayoría de los casos se debe a una insuficiente ingesta calórica como consecuencia de la sintomatología gastrointestinal



(nausea, saciedad precoz o disfagia). [16]

La disfagia es el síntoma más frecuente en pacientes con tumores localizados en el extremo proximal del estómago o en la unión gastroesofágica. Se produciría como consecuencia de una dificultad mecánica para el paso de los alimentos, parecida a la acalasia. La movilidad o el calibre de la luz, puede estar comprometido como consecuencia de una infiltración, una compresión extrínseca del plexo de Auerbach o simplemente una obstrucción maligna del acceso de entrada al estómago. La obstrucción al tracto de salida gástrico también puede aparecer en tumores avanzados de origen distal o por incapacidad anatómica del estómago de distenderse adecuadamente si la forma de presentación es una linitis plástica. [17]

El sangrado intestinal oculto con o sin anemia ferropénica es frecuente. Solo el 20% de los casos exteriorizarían sangrado en forma de melena o hematemesis. [16]

La exploración clínica suele arrojar hallazgos como masa abdominal palpable o signos o síntomas derivados de la diseminación metastásica (hepática, peritoneal, ganglios regionales o a distancia, masa ovárica en forma de tumor de Krukenberg o sintomatología neurológica si metástasis cerebrales o leptomeníngicas) pudieran detectarse. Es característica del tumor gástrico diseminado sería la afectación metastásica de ganglio supraclavicular izquierdo (Nodo de Virchow), nódulo periumbilical metastásico (nódulo de la hermana Maria Jose) o nódulo axilar izquierdo (nódulo Irish). [17]

Infrecuente, pero también posible, es detectar una masa hepática palpable con algunos hallazgos analíticos (incremento de transaminasas, bilirrubina o fosfatasa alcalina entre otros) con o sin ictericia, si hubiera infiltración metastásica del hígado. Los vómitos fecaloides son infrecuentes, y normalmente son consecuencia de una fístula gastro cólica o en otros casos más raros, debidos a obstrucción colónica por compresión en vecindad. [17]

1.1.4 Características clínicas: síndrome paraneoplásico

Como consecuencia del cáncer gástrico, pueden detectarse otras manifestaciones en la exploración física del paciente. Atendiendo a los potenciales hallazgos en la piel, lo más frecuente son alteraciones dermatológicas extensas, como queratosis seborreica difusa (signo de Leser-Trelat) o acantosis nigricans (parches aterciopelados y pigmentados en la piel de los pliegues). No todos estos hallazgos

podrían considerarse una manifestación externa de una patología interna, pudiéndose ver en otras enfermedades neoplásicas gastrointestinales o simplemente formar parte de un proceso benigno.

También podrían catalogarse como manifestaciones paraneoplásicas otras anomalías como anemia hemolítica por microangiopatía, neuropatía membranosa o estados generalizados de hipercoagulabilidad (síndrome de Trousseau) pudiendo producir embolismo pulmonar a distancia. [18-20]

1.1.5 Clasificación de los distintos tipos de tumores gastroesofágicos

Atendiendo a los hallazgos del estudio microscópico y macroscópico, podemos clasificar la neoplasia gástrica de distintas formas.

AUTOR	EXAMEN	SUBTIPO	DESCRIPCION
Bormann 1926 [22]	Macroscópica (Hallazgos endoscópicos)	Tipo 1: polipoide	Tumor polipoide bien circunscrito
		Tipo 2: fungoso	Tumor polipoide con depresión marcada central
		Tipo 3: ulcerativo	Tumor ulcerado con margen infiltrativo
		Tipo 4: escurro	Linitis plástica
OMS 2000 [21]	Descripción de hallazgos microscópicos	Adenocarcinoma de tipo intestinal	
		Adenocarcinoma de tipo difuso	
		Adenocarcinoma de tipo papilar	Presentación exofíticas con extensión digitiforme
		Adenocarcinoma de tipo tubular	Estructuras glandulares bien definidas
		Adenocarcinoma mucinoso	Mas del 50% de mucina
		Carcinoma en anillo de sello	Mas del 50% de las células visibles en anillo de sello
		Carcinoma adenoescamoso	
		Carcinoma de células escamosas	
		Carcinoma de células pequeñas	

		Carcinoma indiferenciado	Sin estructuras glandulares
		Otros	
Lauren 1965 [23]	Clasificación histoclinica	Intestinal	Diferenciado con tendencia a formar epitelio intestinal. Asociado a atrofia gástrica
		Difuso	Poca cohesión celular y mal diferenciado (en anillo de sello)
		Mixto	Supone un 25% de los casos
		Inclasificable	No presenta características de ningún otro de los anteriores
Goseki 1992 [24]	Diferenciación tubular del moco	Grupo 1	Buena diferenciación tubular y citoplasma pobre en moco
		Grupo 2	Buena diferenciación tubular y citoplasma rico en moco
		Grupo 3	Pobre diferenciación tubular y citoplasma pobre en moco
		Grupo 4	Pobre diferenciación tubular y citoplasma rico en moco
Broder 1925 [25]	Grado de diferenciación glandular	GX	No se puede definir
		Grado 1	Bien diferenciado
		Grado 2	Moderadamente diferenciado
		Grado 3	Pobremente diferenciado

Tabla 1.- Distintas clasificaciones para los tumores gastroesofágicos. Adaptado de: [21-25]

En la práctica clínica habitual, se utilizan las clasificaciones propuestas por la OMS completando con información adicional de la clasificación de Lauren.

	Fenotipo Intestinal	Fenotipo Difuso
Histopatología	Tumor bien diferenciado con tendencia a formar glándulas	Tumor poco diferenciado, con poca cohesión celular y tendencia al reemplazo de la mucosa gástrica por células en anillo de sello.
Etiología	Se ha relacionado con factores exógenos (fundamentalmente dietéticos, vitamina C e infección por Helicobacter Pylori) con progresión desde gastritis atrófica a cáncer gástrico.	Parece tener una fuerte base hereditaria.
Epidemiología	Forma endémica de cáncer gástrico con afectación a pacientes de mayor edad	Frecuente en áreas de baja prevalencia (epidémico) y carácter hereditario y pacientes Jóvenes, asociado a grupo sanguíneo A
Pronostico	Mejor pronóstico por menor tendencia a metastatizar	Peor pronóstico. Tendencia a la diseminación linfática y hematógena precoz.
Frecuencia y localización	Disminución relativa, aunque aún más frecuente. Predilección por fundus y antro.	Aumento relativo del tipo difuso. Con frecuencia, localizado en la UGE.
Particularidades del tratamiento quirúrgico	Permite márgenes de resección más limitados. Poca frecuencia de infiltración microscópica de la pared gástrica.	Presenta con frecuencia infiltración microscópica más allá del borde microscópico de afectación en la pared gástrica, lo que obligaría a un Amplio margen de resección (5/6 cm). Tributario con frecuencia de gastrectomía total.

Tabla 2. Clasificación histoclinica de Lauren. Adaptado de [23]



1.2 **Cáncer esofagogástrico (unión gastroesofágica)**

La definición de cáncer esofagogástrico no está claramente establecida. Para los anatomistas y cirujanos, la unión gastroesofágica se situaría a nivel del Angulo de His, que sería la región anatómica donde el esófago tubular se une al cardias del estómago sacular. Los fisiólogos en cambio ubicarían la UGE en el borde distal del esfínter esofágico inferior, definida a su vez su ubicación atendiendo a su comportamiento manométrico. Endoscópicamente, la UGE se encontraría en el extremo proximal de los pliegues longitudinales gástricos. Conviene distinguirla de la unión escamocolumnar, que endoscópicamente está representada por la línea Z, que marca la unión del epitelio columnar rojizo que recubre al cardias, y el epitelio escamoso pálido y brillante que aparece en el esófago. Técnicamente se encontraría entre 3 y 10 mm proximales a la UGE. [26]

Esa dificultad para determinar la localización exacta de los tumores de la unión esofagogástrica y para precisar en el análisis anatomopatológico su origen en el extremo distal del esófago o en el extremo proximal del estómago, así como su historia natural, su respuesta terapéutica y el pronóstico de manera global ha llevado al consenso en que estos tumores tienen un comportamiento más parecido al adenocarcinoma convencional de estómago que a los tumores de origen esofágico. Los tumores proximales, compartirían características histológicas y demográficas con el adenocarcinoma esofágico asociado al Esófago de Barrett (principalmente obesidad y reflujo gastroesofágico). Existen ciertas diferencias con respecto del cáncer gástrico convencional, principalmente estos tumores de la UGE no estarían asociados con la gastritis severa formada por atrofia o metaplasia intestinal, y rara vez con infección por H Pylori. A su vez, los tumores de la UGE presentan mayor agresividad que los tumores generados en el estómago distal y epidemiológicamente se asociarían más a la exposición a carcinogénicos químicos como tabaco o alcohol. [26]

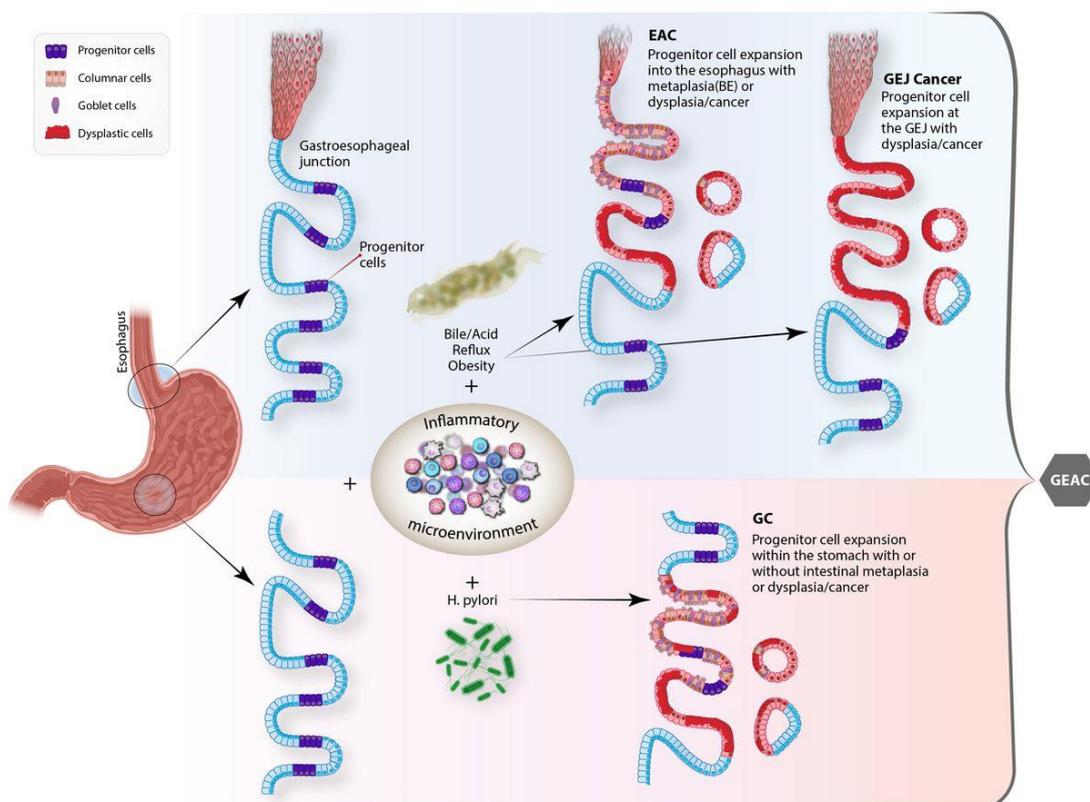


Figura. 2.- Ilustración del origen y definición de ADC UGE, agrupando los términos de ADC UGE, ADC de esófago y cáncer de estómago no producido en la UGE. Adaptado de [27].

Avances recientes han presentado una nueva visión del origen y de la definición de adenocarcinoma esofagogástrico, agrupando los adenocarcinomas de la unión gastroesofágica (UGE), adenocarcinoma de esófago y cáncer gástrico no-UGE como una entidad común. Se establece como hipótesis un origen común en células progenitoras gástricas que se expandirían debido a distintas causas de inflamación (reflujo, bilis, *H. Pylori*) generando metaplasia (con o sin células en anillos de sello) o displasia tanto en la unión como en el estómago distal a la unión. [27]

Desde el punto de vista terapéutico, la FDA ha agrupado el adenocarcinoma de la UGE y el cáncer gástrico como una entidad común debido a la reciente aprobación de ensayos clínicos con inmunoterapia en este subgrupo de pacientes. [27]

Alineados con esta forma de considerar estos tumores asentados en la UGE, en nuestro trabajo hemos considerado el adenocarcinoma de la UGE y adenocarcinoma gástrico convencional bajo una misma categoría diagnóstica y por tanto con una misma estrategia terapéutica, considerando con la



AJCC clasificación en mano que los tumores que afectan la UGE o el cardias gástrico teniendo el epicentro tumoral no más de 2 cm dentro del estómago proximal se deben clasificar y tratar como cáncer esofágico más que como cáncer de estómago. [26, 27]

1.3 Estadificación cáncer esofagogástrico

Pacientes que presenten sospecha de un tumor gástrico o esofagogástrico deben de someterse a una evaluación completa de cara a obtener una correcta estadificación y, en función de este, elegir la estrategia terapéutica más adecuada y personalizada y con más beneficio para su caso. Dada la comorbilidad de las técnicas quirúrgicas, la correcta clasificación también valdría para minimizar la cirugía innecesaria en aquellos pacientes no tributarios de la misma.

El pronóstico del cáncer esofagogástrico está fuertemente asociado con su estadificación, así como la elección de la estrategia de tratamiento.

En la actualidad se utilizan dos clasificaciones. En cualquiera de los casos, para aplicar correctamente las escalas, se requiere un abordaje diagnóstico multimodal previo, que comprende como mínimo, estudio radiográfico (preferentemente TC con contraste oral e intravenoso), endoscopia digestiva alta, retro visión de la unión gastroesofágica, evaluación peritoneal y en algunos casos evaluación intraoperatoria de la integridad de las estructuras anatómicas. Puede verse dificultado en muchas ocasiones por obstrucciones directa o por compresión indirecta de la luz esofágica que impide el paso del instrumental, y por tanto un diagnóstico más laborioso.

1.3.1 Clasificación Siewert

En 1987, Sievert y Hoelscher publicaron una descripción topográfica-anatómica y una clasificación para la estadificación de los adenocarcinomas de la UGE. Aprobada y validada posteriormente en la *International Society for Diseases of the Esophagus* y en el *Second International Gastric Cancer Congress* en 1997. De acuerdo a lo postulado, se consideraría territorio UGE todo tumor que emerge con un epicentro dentro de 5 cm proximal o distal a la UGE. [28]

Tipo	Localización	Ejemplo clínico
Tipo 1	Entre 1 y 5 cm proximal a la UGE	ADC de esófago distal originado desde un área de metaplasia intestinal que infiltra la UGE desde arriba
Tipo 2	Entre 1 cm proximal y 2 cm distal a la UGE	ADC real del cardias, originado del epitelio cardial o de áreas de metaplasia en la UGE. También conocido como ADC de la unión.
Tipo 3	Entre 2 y 5 cm distal a la UGE	Adenocarcinoma subcardial que infiltra la UGE y el esófago distal desde la parte inferior.

Tabla 3. Clasificación de Sievert para tumores de la UGE de acuerdo con su localización. Adaptada de [28].

Las implicaciones clínicas de esta clasificación sugieren que los tumores tipo II/III estarían mejor tratados y estadificados como cánceres gástricos, siendo esto consistente con el abordaje TNM donde los tumores cuyo epicentro se sitúa más de los 2 cm distales a la UGE, incluso si la UGE está afectada y todos los tumores cardiales que no contacten con la UGE (incluso si están localizados dentro de 2 cm de la UGE) deben de ser estadificados y tratados como cáncer gástrico. [29]

- Sievert tipo 1: presentan características epidemiológicas e histológicas similares a los tumores distales del esófago (adenocarcinomas). Predominan en sexo masculino, probablemente por su vinculación al reflujo gastroesofágico y en metaplasia intestinal tipo Barrett. Asociados a afectación linfática mediastínica alta (bifurcación traqueal y por encima) y su abordaje quirúrgico requiere esofagectomía en bloque con linfadenectomía y resección de parte del estómago.[28]
- Sievert tipo 2: son objeto de discusión y debate, ya que pueden tener dos etiologías distintas y una forma de presentación mixta. Pueden presentar características similares a los adenocarcinomas esofágicos originados de un epitelio metaplásico tipo Barrett, pero también presentar características de adenocarcinoma gástrico asociado a infección por *H Pylori* o gastritis atrófica. [28,30-31]
- Sievert tipo 3: son más parecidos a los tumores distales del estómago, presentando formas



histológicas intestinal y difusa en similar proporción a éstos, sin asociación clara con el reflujo gastroesofágico. Pueden estar asociados igualmente a *H Pylori* y a gastritis atrófica. [28, 30-31]

En Sievert 2 y 3, la afectación metastásica linfática es más frecuente alrededor del tronco celiaco y secciones mediastínicas bajas. En ambos casos, la esofagectomía con gastrectomía proximal y disección ganglionar abdominal y mediastínica es el abordaje quirúrgico indicado. [31-32]

1.3.2 Clasificación TNM

El Sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) unida con la *International Cancer Control (UICC)* para cáncer gástrico y gastroesofágico se emplea universalmente para la estadificación de ambos. Para los tumores de la UGE, la estrategia depende de donde se situó el epicentro del tumor con respecto al extremo más proximal de los pliegues gástricos, tal como describe la clasificación de Sievert. Previamente -clasificación TNM 7th edición y anteriores- recomendaban manejar todas las localizaciones como cáncer esofágico. La última actualización (8ª edición) recomendaría el manejo de algunos tumores Sievert 2 y la mayoría de los tumores Sievert 3 de manera similar al cáncer gástrico. [29,32]

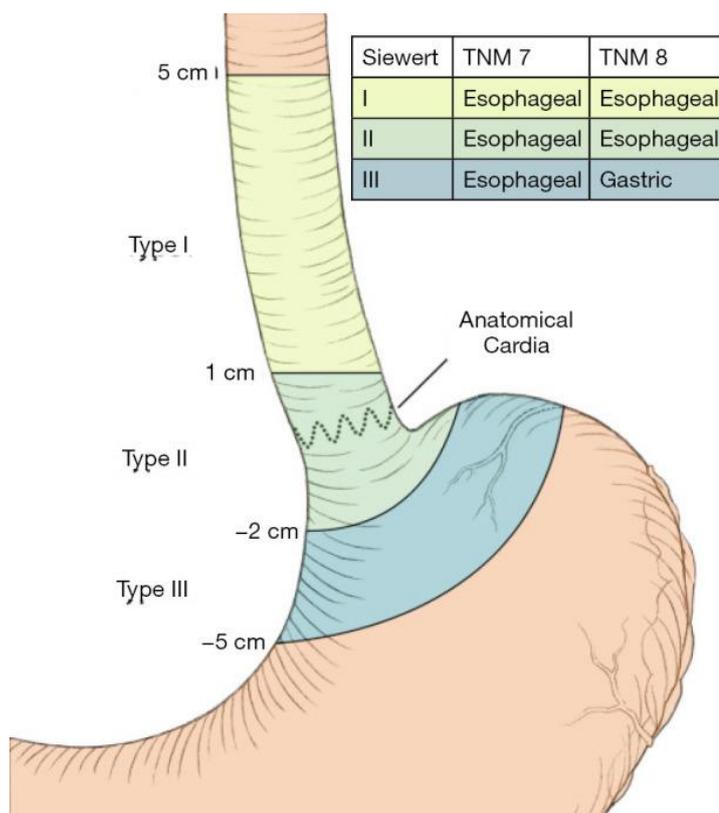


Figura 3. Clasificación de Sievert para tumores de la UGE de acuerdo con su localización y los cambios en la estrategia de manejo por la 7ª y 8ª edición de la clasificación AJCC TNM.

Adaptada de [29,33]

Igualmente, la actualización de la clasificación incluye nuevos grupos pronósticos según el estadio basados en categorías clínicas determinadas cTNM y también estadificación teniendo en cuenta los especímenes patológicos (pTNM) tras la cirugía y los especímenes patológicos tras la cirugía pero que han recibido tratamiento neoadyuvante (ypTNM). Viene a dar respuesta a una necesidad previa no cubierta en el pasado, siendo habitual por los clínicos la utilización del estadio patológico para estadificar clínicamente a pacientes y no se tenía en cuenta si el paciente había recibido tratamiento perioperatorio. En concreto ypTNM se presenta en únicamente cuatro categorías (estadio I-IV) debido al limitado número de pacientes usados para el análisis (n=700). Todo está pendiente de actualización [29].

Las conclusiones son aplicables tanto para adenocarcinomas como para carcinomas escamosos.

Tumor primario (T), tumor escamoso o adenocarcinoma de la unión esofagástrica y esófago		
Descriptor T	Criterio T	
TX	El tumor no puede ser evaluado	
T0	No hay evidencia de tumor primario	
Tis	Displasia de alto grado/carcinoma 'in situ' (células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal)	
T1	El tumor invade lamina propia, muscular de la mucosa o submucosa	
	T1a	El tumor invade la lámina propia o muscularis mucosa
	T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia	
T3	El tumor invade la adventicia	
T4	El tumor invade las estructuras adyacentes	
	T4a	El tumor invade la pleura, pericardio, vena ácigos, diafragma o peritoneo
	T4b	El tumor invade otras estructuras adyacentes como la aorta, cuerpo vertebral o la vía aérea.
Ganglios linfáticos regionales (N)		
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales	
N1	Metástasis en 1 o 2 ganglios linfáticos regionales	
N2	Metástasis en de 3 a 6 ganglios linfáticos regionales	
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales	
Metástasis a distancia (M)		
M0	No metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	

Tabla 4: Clasificación TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017. [29]

Tumor primario (T), cáncer de estómago	
Descriptor T	Criterio T
TX	El tumor no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Displasia de alto grado/Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia. Alto grado de displasia.
T1	El tumor invade lamina propia, muscular de la mucosa o submucosa
	T1a El tumor invade la lámina propia o muscular-mucosa
	T1b El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor penetra el tejido conectivo subseroso sin invadir el peritoneo visceral ni las estructuras adyacentes.
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes.
	T4a El tumor invade la serosa (peritoneo visceral)
	T4b El tumor invade las estructuras adyacentes o órganos (bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula adrenal, riñón, intestino Delgado y retroperitoneo)
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1 o 2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en de 3 a 6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
	N3a: Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
	N3b: Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos.
Metástasis a distancia (M)	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 5: Clasificación TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017. [29]

Estadio clínico (c-TNM)	cT	cN	cM
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
Estadio IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Estadio III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 6: Estadaje TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Estadaje clínico. Adaptado de AJCC Cáncer Staging Manual, Eighth Edition ,2017. [29]

Estadio patológico (p-TNM)	pT	pN	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Estadio IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0

	T4a	N1 o N2	M0
	T4b	N0	M0
Estadio IIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 o N2	M0
Estadio IIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a	M0
		N3b	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 7: Estadiaje TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Estadiaje patológico.

Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition ,2017. [29]

Estadio después de neoadyuvancia (yp-TNM)	T	N	M
Estadio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estadio II	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estadio III	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N1	M0
		N2	M0

	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 8: Estadiaje TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Estadiaje después de haber recibido tratamiento perioperatorio. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition ,2017. [29]

1.3.2.1 Supervivencia según estadio estratificado por grupos patológicos (8th Edition AJCC,2017)

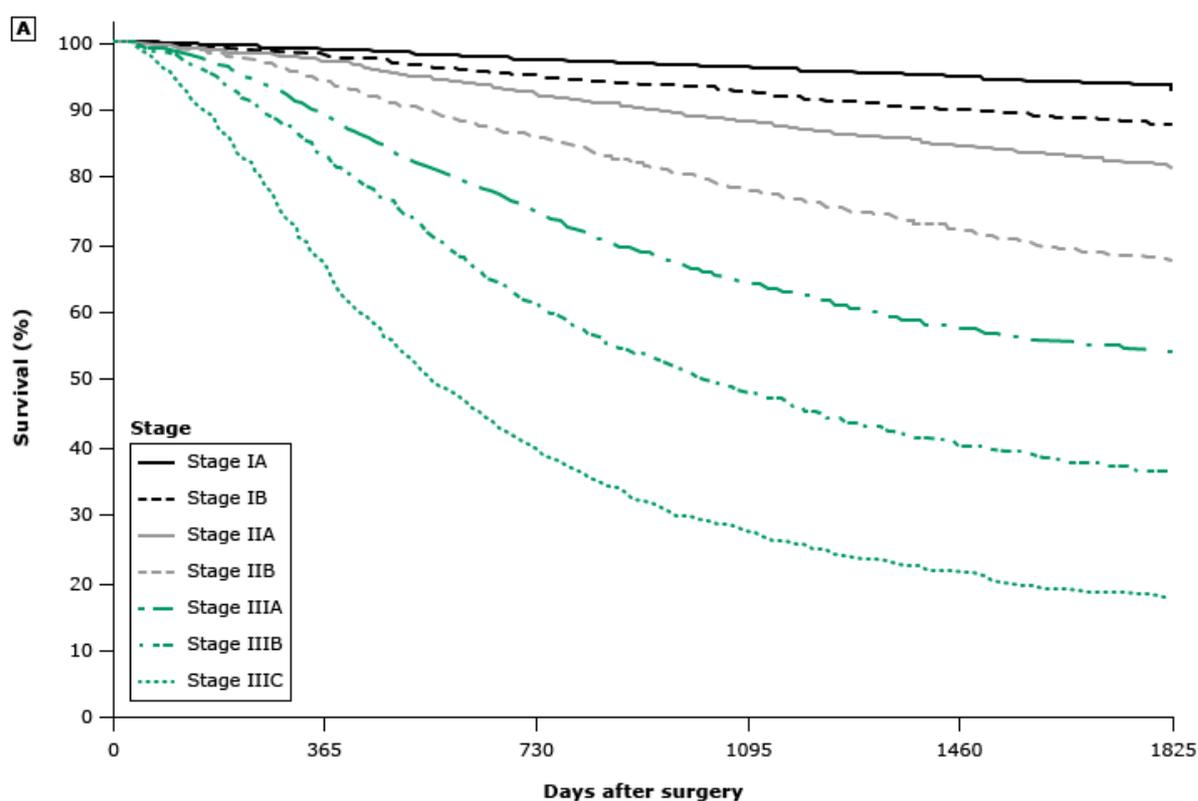


Figura 4: Correlación entre estadio TNM patológico y supervivencia global en tumores con cáncer estomago que fueron sometidos a intervención quirúrgica con adecuada linfadenectomía (D2) sin tratamiento de inducción de quimioterapia o radioterapia. Estratificados por grupos estadios patológicos. N=25.411. Adaptada de AJCC Staging Manual, Eighth Edition, 2017. [29]

Pathological stage group	Patients (n)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival
IA	10,606	99.00	96.30	93.60	Not reached
IB	2606	98.00	92.80	88.00	Not reached
IIA	2291	97.40	88.30	81.80	Not reached
IIB	2481	94.30	78.20	68.00	Not reached
IIIA	3044	89.00	64.40	54.20	Not reached
IIIB	2218	83.10	48.20	36.20	32.8 months
IIIC	1350	66.80	27.70	17.90	18.5 months

Tabla 9: Supervivencia media global en pacientes con cáncer gástrico que recibieron cirugía curative estratificados por estadios patológicos. Adaptado de International Gastric Cancer Association. [29]

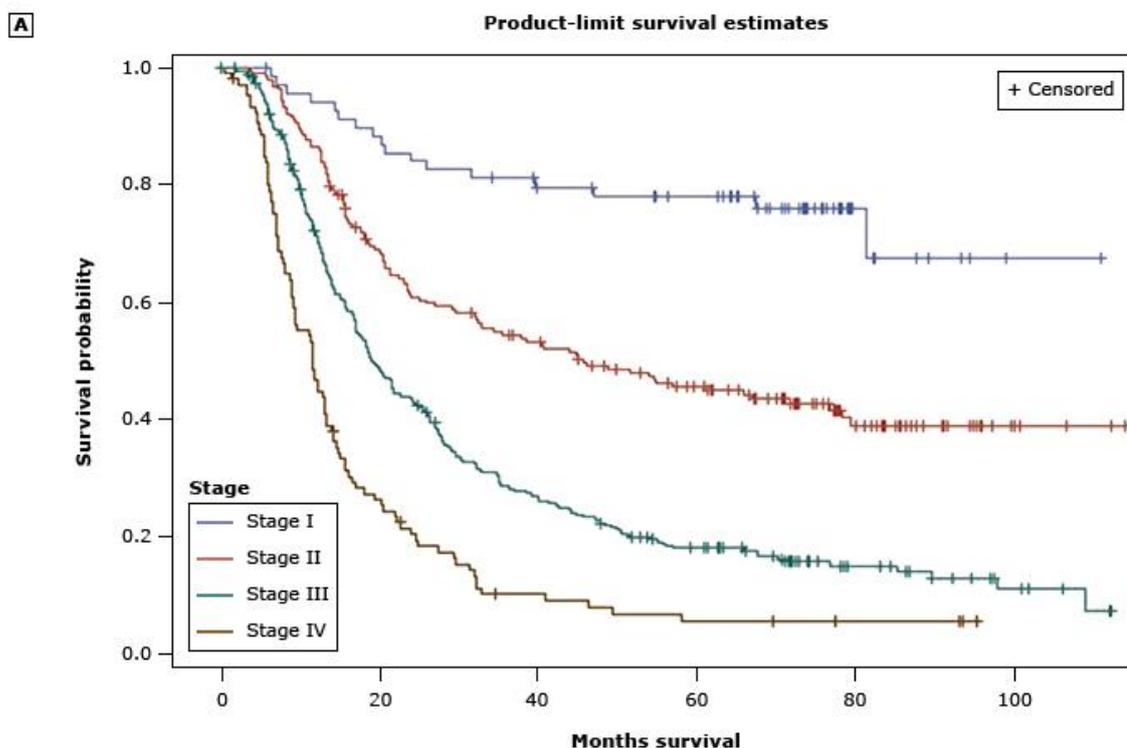


Figura 5.- Estadio TNM después de neoadyuvancia (ypTNM) y su correlación con supervivencia global en pacientes que recibieron cirugía y tratamiento perioperatorio (n=683). Adaptado de AJCC Cancer Staging System [29].

Posttreatment stage group	Patients (n)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival (months)
I	70	94.3	81.4	76.5	117.8
II	195	86.7	54.8	46.3	46.0
III	301	71.7	28.8	18.3	19.2
IV	117	46.7	10.2	5.7	11.6

Tabla 10.- Estadio TNM después de neoadyuvancia (ypTNM) y su correlación con supervivencia global al 1,3,5 años y mediana OS estratificado por categorías yP en pacientes que recibieron cirugía y tratamiento perioperatorio. Adaptado de AJCC Cancer Staging System. [29]

1.3.2.2 Implicaciones clínicas del estadiaje TNM

La clasificación TNM es una herramienta útil en la toma de decisiones terapéuticas.

- c-Tis o c-T1a, N0: Si el paciente no es candidato a cirugía (bien porque medicamente no es apto para tolerar cirugía mayor o declina la cirugía) puede ofrecerse tratamiento con EMR. Si el paciente es candidato, puede ofertarse cirugía o EMR-ESD en casos seleccionados. [34]
- Enfermedad potencialmente resecable C-T1b: se recomienda cirugía en paciente apto para recibirla. [34]
- Enfermedad potencialmente resecable C-T2 o superior con cualquier N positivo: Se recomienda (categoría 1) tratamiento perioperatorio con quimioterapia o quimiorradioterapia (categoría 2B). En pacientes con MSI-H o d-MMR debe de considerarse inmunoterapia. Posteriormente se debe de ofrecer cirugía con intención curativa. Igualmente, puede ser una estrategia valida ofrecer cirugía de entrada sobre todo si el tumor tiene más de T1b, hay sangrado activo o el paciente prefiere terapia postoperatoria. [33,34]
- Enfermedad no resecable y paciente apto para cirugía: debe de ofertarse tratamiento con QTRT o tratamiento sistémico con QT más/menos anticuerpos monoclonales según el caso. [34]
- Paciente no candidato quirúrgico: debe de ofertarse tratamiento sistémico oncológico (QT) o

el mejor tratamiento de soporte. [34]

- En el contexto de enfermedad metastásica, dependiendo del estado funcional del paciente (escala ECOG, performance status o Kanofsky) debe de ofrecerse tratamiento paliativo sistémico o el mejor tratamiento de soporte. [34]

1.3.3 TC

Se recomienda la realización de un estudio de imagen TC completo del tórax, abdomen y pelvis al ser posible con contraste (oral e intravenoso). Es una prueba extensamente disponible, no es invasiva y está capacitada para evaluar enfermedad metastásica (especialmente masas hepáticas o adrenales) así como la detección de posible afectación peritoneal, ascitis y de ganglios linfáticos a distancia. Aquellos pacientes en los que se detecte diseminación metastásica podrían ahorrarse la comorbilidad asociada a la cirugía. No obstante, dado el riesgo de falsos positivos, la confirmación histológica mediante biopsia es recomendada para casi todos los casos. [34,35]

El TC, como toda prueba diagnóstica, no está exenta de limitaciones. Las metástasis de menos de 5 mm pueden pasar inadvertidas, incluso con la mejora tecnológica (aumento de la resolución, disminución del espesor del corte y/o reconstrucciones 3D) de las últimas décadas. En un 20-30% de los pacientes con un TC negativo, se puede encontrar enfermedad peritoneal visible (incluido lavado peritoneal y citología) en laparoscopia o laparotomía abierta. Otra prueba más de que el abordaje multimodal es lo indicado. [35]

Otra limitación del TAC en este contexto es la determinación correcta de la profundidad del tumor primario (muy dificultosa en el caso de tumores pequeños). La precisión del TAC para el T es correcta en el 64.79%, lo cual se cataloga como pobre. Para el N, se establece una precisión entre el 50 y el 73%. [36]

El TC es más preciso en la detección de adenopatías N2 que de adenopatías N1. En cuanto a la sensibilidad de la técnica se ha reportado un 24% para la detección N1 y una especificidad del 100%. Para el N2, la sensibilidad reportada es de un 43% y una especificidad del 100%. [36]

La catalogación de las adenopatías, con esta técnica se basa en el tamaño de los ganglios linfáticos. La sensibilidad es limitada para ganglios de menos de 0.8 cm. Igualmente, pueden catalogarse como

patológicos ganglios linfáticos con características inflamatorias. [37-38]

1.3.4 PET-TC

El papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada (TC) integrada utilizando como método de contraste el radiofarmaco 18-fluorodeoxyglucosa (18-FDG) está en continua revisión en el contexto del cáncer esofagogástrico.

Las principales guías para cáncer gástrico y esofagogástrico (NCCN y ESMO) tradicionalmente recomendaban la realización de un FDG PET-TC en pacientes con un estadio igual o superior a T2N0 incluso con un estudio radiográfico convencional negativo (fundamentalmente TC). [39,40]

Sin embargo, la mejora de la calidad de las imágenes adquiridas por CT hace que en la actualidad el 18FDG-PET en este contexto, tenga más papel confirmatorio que diagnóstico. En el contexto del cáncer esofagogástrico, existen tumores sin avidéz por la 18-FDG (como por ejemplo los tumores de histología difusa o de histología en anillo de sello) y pasarían inadvertidos con este tipo de exploración. En los de histología anillo de sello, podemos ver que el peritoneo, es el lugar con más tropismo para la diseminación metastásica y, sin laparoscopia dirigida o USE-PAAF, la afectación metastásica puede pasarse por alto. La sensibilidad reportada del PET para el descarte de carcinomatosis peritoneal es aproximadamente del 50%. [41]

La sensibilidad reportada va entre 47%-71%, especificidad del 74-79% y precisión del 62-73% de manera global para la técnica. La precisión para el diagnóstico de enfermedad ganglionar (N1-N2) se establece en un 48%, dado la baja sensibilidad (22%). [42]

En la práctica clínica diaria, tiene el rol de confirmar adenopatías detectadas por TC – aunque la realización de esta prueba no suele influir en la decisión de proceder con cirugía- y en la caracterización de las áreas del paciente que requieren de confirmación histológica antes de proponer un tratamiento radical curativo sobre el paciente. La acumulación del radio trazador en distintos ganglios puede orientar a la USE-PAAF sobre potenciales adenopatías sospechosas, dando información de cuál puede ser la más rentable de puncionar para el diagnóstico.

A pesar de que, en la actualidad, se realiza un PET/TC híbrido en una sola visita y proporcionando una mejora de la resolución espacial, la utilización de 18-FDG suele ser mutuamente excluyente para



la utilización de otros métodos de contraste propios del TC (fundamentalmente métodos de contraste basados en yodo) de manera simultánea. Esto supone una limitación, ya que, al realizarse sin contraste intravenoso yodado, para la detección de pequeñas metástasis a distancia. [41]

En la estadificación, el 18-FDG-PET presenta dificultad para detectar correctamente, carcinomatosis peritoneal y pleural y metástasis Oseas La afectación pulmonar no siempre es visible, ya que el PET-TC se realiza sin apnea, al contrario que el TC y el grosor del corte es mayor que el TC (7.15 mm vs 5 mm). [41]

1.3.5 USE

La ultrasonografía endoscópica (USE) es el método de elección para realizar una estadificación loco regional y evaluar la reseccabilidad de un tumor de cara a la cirugía. De estar disponible, constituye un procedimiento obligatorio si el paciente tiene opciones quirúrgicas por extensión de la enfermedad y por operabilidad del sujeto. Esta técnica utiliza una combinación de endoscopia digestiva alta, asociada a un traductor de ultrasonidos a alta frecuencia (entre 7.5 y 12 MHz) que proporciona imágenes detalladas de las masas esofagogástricas y gástricas y puede establecer dependencia de la estructura o capa de la que se origina la misma (descriptor T). Se considera la USE la técnica más precisa para la realización de la estadificación loco regional del cáncer esofagogástrico invasivo, definiendo estructuras afectadas o diseminación linfática en vecindad o distancia.[43]

Para algunas exploraciones pueden utilizarse catéteres de alta frecuencia, conocidos como minisondas (por ejemplo, para caracterizar mejor la afectación de la muscularis mucosa). No obstante, estos catéteres pudieran tener algunas dificultades interpretativas, dado que tienen limitaciones en la profundidad de penetración (de unos 3 cm) en la valoración de tejidos circundantes, lo cual puede afectar en la evaluación correcta del descriptor T [43].

En algunos trabajos, el catéter linear de alta frecuencia, con respecto a la estadificación del N, no era mejor que el eco endoscopio de barrido radial convencional [44].

Igualmente es esencial la obtención de un correcto y suficiente acoplamiento acústico con la pared esofágica. La colocación de un globo de látex en el extremo distal y la instilación de agua a través del canal de biopsia del endoscopio puede facilitar ese acoplamiento. Con ese liquido en la zona, la



visualización del tumor y sus distintas capas mejora notablemente. No obstante, los endoscopios comerciales actuales (como el Olympus UM-BS20-26R o el Olympus UM2R y UM3R) incorporan vainas con globo en su extremo distal para incrementar la probabilidad de estadificar con precisión los tumores esofagogástricos. [45]

Para la USE, la literatura establece unas tasas de sensibilidad del 81 al 92% y una especificidad del 94 al 97% en la evaluación del descriptor TNM-T. En líneas generales el EUS funciona mejor caracterizando la enfermedad avanzada (T4), que la enfermedad precoz (T1). [46]

Para la detección de metástasis en tronco celiaco, la sensibilidad del EUS es del 85% (IC95: 72-99%) y la especificidad del 96% (IC95: 92-100%). Para otros ganglios regionales linfáticos, la sensibilidad reportada fue del 80% (IC95: 75-84%) y la especificidad fue del 70% (IC95: 65-75). [47]

Asimismo, aparte de una herramienta diagnóstica precisa, también puede usarse como herramienta terapéutica. La identificación mediante USE de enfermedad confinada a la mucosa (T1a) puede facilitar la realización de una técnica de resección endoscópica que permitiría una resección del tumor y una definición precisa de la profundidad de la invasión sin necesidad de ofrecer al paciente cirugía convencional. También, esa histología puede ayudarnos a tomar decisiones terapéuticas (por ejemplo, si hay presencia de invasión linfovascular o no). [34]

En el contexto de los tumores T2, T3 o T4, la USE puede detectarlos bien como contracciones, ulceraciones o masas exofíticas que protruyen a la luz esofagogástrico. Los tumores T2 podrían ser detectados mediante EUS como masas hipoecoicas irregulares que afectan a la pared del esófago o estómago, dejando la capa muscular de la pared respetada. [34]

De la misma manera, los tumores T3 o T4 pueden evidenciarse con afectación de la muscular propia o la serosa/adventicia, así como la detección de invasión de otras estructuras locoregionales en vecindad como el pericardio, aorta, vena cava, bronquio, diafragma, peritoneo o pleura. [34]

En un 20-36% de los casos, en los que hay estenosis, puede errarse en la estadificación. La limitación del USE, en esta circunstancia, es una infra estadificación, dado que hay imposibilidad física de ver con garantías el tronco celiaco y el hígado. Por el momento, la dilatación endoscópica de un área estenótica -bien con un dilatador Savary o por expansión radial controlada- de un tumor con propósito de estadificación, pese a que podría permitir atravesar el área, resulta controvertida dado que hay riesgo de perforación. [49]



La USE permite detectar ganglios linfáticos con características de malignidad, mayores de 10 mm, de morfología redondeada con borde liso y patrón ecográfico atenuado (hipoecoico). Cuando estas características están presentes en un ganglio visualizado por EUS, hay un 80-90% de posibilidad de afectación metastásica. Sin embargo, sólo un 25% de los casos presenta los cuatro rasgos. [50]

La literatura atribuye una precisión de más del 80% para la detección de adenopatías con características de malignidad a nivel paraesofágico, zona laríngea, paratraqueal, paraesofágica, infraaórtica, mediastínica y evaluación de todas las regiones perigástricas. [50]

	Benigno	Maligno
Tamaño	<10 mm	>10 mm
Borde	Irregular	Regular
Forma	Elongada	Redonda
Ecogenicidad	Ecogénico	Hiperecogénico

Tabla 11.- Hallazgos endoscópicos USE durante la exploración de ganglios linfáticos. Adaptado de Bhutani et al [50]

La caracterización del número de ganglios afectados por USE, permite apoyar la toma de decisiones y la estabilización de un esquema neoadyuvante precoz como puente a la cirugía radical con intención curativa. [34]

1.3.5.1 USE y biopsia por aguja fina (PAAF)

A pesar de que la precisión mencionada para la USE en el descriptor N es alta, esta se puede incrementar mediante la incorporación de confirmación citológica de la afectación metastásica en aquellos ganglios que sean accesibles, siempre y cuando la localización de la masa primaria no impida su abordaje. Si hay necesidad de atravesar el tumor primario para llegar al ganglio, puede generar un falso positivo en la enfermedad nodal.

La sensibilidad, especificidad y precisión de la USE-PAAF se sitúa por encima del 85% si utilizamos la evaluación histológica de la pieza quirúrgica definitiva como *Gold estándar* para

comparar. [51]

En el contexto esofagogástrico, esta precisión es similar a la encontrada en otras localizaciones del territorio digestivo. En comparación con la USE sin evaluación citológica, USE+ PAAF se asociaba con mejor sensibilidad (93% vs 63%) y mejor precisión (93% vs 70%) para la detección de malignidad de ganglios en otra localización distinta de la peri tumoral en la evaluación preoperatoria. [52]

Comparada con otras técnicas empleadas en la estadificación, podemos encontrar que, en una serie de pacientes, para la correcta estadificación de ganglios linfáticos, USE+PAAF era más sensible que el TC (83%; IC95 70-93 vs 29%; IC95:17-44 respectivamente) y más preciso que el TC (87% VS 51%) o que la USE (87% vs 74%). En este trabajo se destaca igualmente la relevancia clínica de los hallazgos, ya que se contraindicó tratamiento quirúrgico radical en el 61.6% de los pacientes debido a una correcta estadificación de metástasis locorregionales o a distancia por la USE-PAAF. [53]

	Sensibilidad	Especificidad
TC	29% (IC95: 17-44%)	89% (IC95: 72-98%)
USE	71% (IC95: 56-83%)	79% (IC95: 59-92%)
USE-PAAF	83% (IC95: 70-93%)	93% (IC95: 77-99%)

Tabla 12.- Comparación prospectiva de TC, USE y USE-PAAF en el estadiaje perioperatorio del cáncer esofagogástrico. Adaptado de Vázquez-Sequeiros *et al* [54]

Igualmente, esta técnica combinada, es útil para la evaluación de enfermedad metastásica a distancia. La USE es capaz de visualizar metástasis hepáticas inferiores de 1 cm, así como la detección de ascitis maligna o lesiones adrenales. La incorporación de una aguja fina en la técnica endoscópica permitiría la confirmación histológica o citológica y por tanto un diagnóstico preciso siempre y cuando se den las condiciones necesarias para hacer la punción en condiciones de seguridad. [55,56]

Desde el punto de vista de la eficiencia, la USE-PAAF se clasificaría como una técnica coste-efectiva si se seleccionan los ganglios de acuerdo con las características ecográficas de malignidad comentadas anteriormente. [57]

1.3.5.2 Variación entre observadores como limitación

La precisión de la técnica USE depende del operador que la realiza [58]. La evidencia sugiere que la confiabilidad entre Inter observadores que estadían el mismo paciente, esta influenciada por la experiencia y el estadio tumoral. Se consideraría un endoscopista experimentado si tiene más de 50 exploraciones realizadas en pacientes con esofagogástrico. En este grupo de endoscopistas, las desviaciones más frecuentes son más la sobre estadificación que la infra estadificación. [59]

La mayoría de las limitaciones para las lesiones T2 pueden ser atribuidas a la detección de inflamación peri tumoral que dirige al operador a sobreestimar la infiltración mural. La Fortaleza en este campo de los estudios unicéntricos con el mismo sistema de entrenamiento interendoscopistas y mismos sistemas endoscópicos, técnicas de inflado del globo, o frecuencias de escaneo, es vital para generar homogeneidad y garantizar que los resultados son comparables entre sí. [60]

1.3.6 Laparoscopia diagnostica

Se entiende como laparoscopia la visualización indirecta con sistema óptico endoscópico de la superficie peritoneal abdominal, con la intención de descartar afectación de la membrana metastásica por un tumor digestivo en vecindad. Es una prueba más invasiva que el TC o la USE, pero tiene la ventaja de permitir visualizar toda la membrana y también la superficie del hígado y los ganglios linfáticos locales. En el cáncer esofagogástrico, existe cierta discrepancia sobre cuál es el momento más idóneo para realizarla y los datos de las técnicas no invasivas para indicarla. [61]

Para la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [38] debería de ofrecerse a todo paciente con más de un T1a detectado mediante USE sin diagnóstico de enfermedad metastásica y a todo paciente en el que se plantee tratamiento neoadyuvante. Hasta un 20-30% de pacientes con c-T1 o superior, pueden tener enfermedad metastásica incluso con un CT negativo. El riesgo es mayor si el paciente tiene un c-T4 o una linitis plástica. [62]

La guía europea ESMO, consideraría laparoscopia abdominal diagnostica (con o sin lavado peritoneal) en pacientes con más de un estadio IB o III que sean considerados como potencialmente resecables. [40]

En otras ocasiones se ha aconsejado la realización de laparoscopia en pacientes con estadificación



por USE T3/T4, pero como se ha comentado anteriormente la distinción entre T2 y T3 puede suponer un reto endoscópico y por lo tanto puede dejar de estadificarse correctamente a los pacientes por esta dificultad técnica.

La rentabilidad es alta, sobre todo en pacientes con múltiples factores de riesgo como enfermedad T4, ganglios positivos, pobre diferenciación en la biopsia, Boormann tipo IV, altos niveles de CA125 y tumores de gran tamaño. [63]

El cambio de las decisiones terapéuticas asociadas a esta técnica también es alto, pues evita laparotomías innecesarias en la mitad de los pacientes y completaría el reto diagnóstico de la afectación peritoneal para el PET-TC, que solo detecta un 64 % de las carcinomatosis peritoneales. [64]

La sensibilidad global de la laparoscopia para metástasis a distancia es del 89%, especificidad del 100% y precisión diagnóstica del 95,5%. La sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares por esta técnica es del 54,5%, especificidad del 100% y precisión diagnóstica para el N del 64,3%. La laparotomía innecesaria se evita en un 38% de los casos. [65,66]

La exploración peritoneal por laparoscopia se completa con citología directa y tinción inmunohistoquímica o estudio del lavado de líquido peritoneal. En muchas ocasiones, ante una exploración negativa puede verse una citología positiva, lo que sería una indicación de mal pronóstico y de recidiva precoz a nivel peritoneal. Es por tanto mandatorio en pacientes sin afectación visible del peritoneo. En cualquiera de los casos precisa de la interpretación de los resultados de manera multimodal, así como de su indicación, ya que no está exenta de riesgos y complicaciones, así como de morbilidad (0-2,5%). No hay un incremento de la mortalidad asociada a la técnica comunicada. [66]

La citología, aparte de identificar un grupo de pacientes de mal pronóstico, identifica un subgrupo de pacientes en el que, si se someten a gastrectomía, su supervivencia es muy limitada. [67]

1.4 Terapia Neoadyuvante cáncer esofagogástrico

1.4.1 Quimioterapia

El motivo y posicionamiento filosófico es que la administración de quimioterapia neoadyuvante puede generar una reducción del volumen tumoral y en caso de una respuesta, aumentar las garantías



de una resección curativa de tumor primario en aquellos pacientes no metastásicos, pero con tumor de entrada irresecable. En pacientes con tumores de alto riesgo (bulky T3-T4, N positivos, o con linitis plástica) también trataría el riesgo de enfermedad micrometastásica. La no respuesta al tratamiento, en algunos casos puede evitar gastrectomía innecesaria si se constata progresión durante la QT neoadyuvante. [68]

Con respecto a la cirugía de entrada, 3 ensayos clínicos han demostrado un aumento de supervivencia en el grupo sometido a quimioterapia y posterior cirugía que el abordaje mediante cirugía directa. Se recomienda con un nivel 1A de evidencia el ofertar tratamiento multimodal neoadyuvante sobre cirugía sola a pacientes con una estadificación igual o superior a T2N0. No hay ensayos que comparen adyuvancia con neoadyuvancia. [69,70,71]

No obstante, aunque con menor grado de recomendación (grado 2C), puede desarrollarse una cirugía de entrada con tratamiento adyuvante posterior (asociando radioterapia al esquema citostático) especialmente en pacientes con enfermedad distal, correctamente estadificados, tumores T2 *no bulky* y sin adenopatías perigástricas visibles en el estudio endoscópico. También puede optarse por esta opción en tumores con sangrado activo desde el inicio. [38]

La neoadyuvancia prevalece en la actualidad sobre la adyuvancia, dado que hay mayor probabilidad de alcanzar enfermedad y-N0 y tiene un impacto positivo en PFS con respecto a la adyuvancia. También hay superioridad numérica estadísticamente no significativa en el grupo de neoadyuvancia. [72]

No obstante, se recomienda un abordaje personalizado en comité de tumores, así como la participación en un ensayo clínico dado que la mejor estrategia multimodal no ha sido todavía establecida. [34]

Esquema	FOLFOX6	FLOT4	ECF	EOX	ECX
Fármacos Dosis	Oxaliplatín 85 mg/m ² Leucovorín 400 mg/m ² Fluoracil (bolus) 400 mg/m ² Fluoracil (infusión continua 46hs) 2400 mg/m ²	Docetaxel 50 mg/m ² Oxaliplatín 85 mg/m ² Leucovorín 200 mg/m ² Fluoracil (infusión continua 24hs) 2600 mg/m ²	Epirubicina 50 mg/m ² Cisplatino 60 mg/m ² Fluorouracil (FU) 200 mg/m ² por día	Epirubicina 50 mg/m ² Oxaliplatín 130 mg/m ² Capecitabin a 625 mg/m ² por dosis	Epirubicina 50 mg/m ² Cisplatino 60 mg/m ² Capecitabina 625 mg/m ² por dosis
Tipo	QT	QT	QT	QT	QT
Ruta de administración	Intravenoso	Intravenoso	Intravenoso	Intravenoso y oral	Intravenoso y oral
Día de administración	Día 1	Día 1	Día 1	Día 1 (IV) y durante 21 días (oral)	Día 1 (IV) y durante 21 días (oral)
Periodicidad	14 días	14 días	Cada 21 días	Cada 21 días	Cada 21 días
Efectos secundarios	Mielotoxicidad (anemia, neutropenia, trombopenia)) Toxicidad neurológica Diarrea Cardiopatía isquémica	Mielotoxicidad (anemia, neutropenia, trombopenia)) Insuficiencia renal Mucositis, diarrea, náuseas, vómitos. Neurotoxicidad Palmar-plantar eritrodisestesia.	Mielotoxicidad (anemia, neutropenia, trombopenia)) Insuficiencia renal Mucositis, diarrea, náuseas, vómitos. Cardiotoxicidad Neurotoxicidad Palmar-plantar	Mielotoxicidad (anemia, neutropenia, trombopenia), Insuficiencia renal Mucositis, diarrea, náuseas, vómitos. Insuficiencia renal Mucositis, diarrea, náuseas, vómitos. Neurotoxicidad Palmar-plantar eritrodisestesia.	Mielotoxicidad (anemia, neutropenia, trombopenia)) Insuficiencia renal Mucositis, diarrea, náuseas, vómitos. Neurotoxicidad Palmar-plantar eritrodisestesia.

		Hepatotoxicidad Neumonitis Toxicidad cutánea Mucositis	eritrodisestesia. Hepatotoxicidad	Palmar-plantar eritrodisestesia. Hepatotoxicidad	Hepatotoxicidad
Referencia	[73]	[74]	[69]	[75]	[75]

Tabla 13.- Esquemas combinados de quimioterapia más utilizados como tratamiento perioperatorio para cáncer gástrico y gastroesofágico. Adaptado de [73-75]

A pesar de que no hay una comparativa directa entre ellos, se considera a FLOT como régimen de preferencia para la quimioterapia peri operativa del cáncer gástrico o gastroesofágico. [34,74]

En el caso de que el paciente presentara MSI-H o su tumor fuera dMMR, se recomendaría el tratamiento con Nivolumab (antiPD1) e Ipilimumab (antiCTLA4) seguido de Nivolumab de mantenimiento, Pembrolizumab (antiPD1) o Tremelimumab (antiCTLA4) asociado a Durvalumab (antiPDL1) solo en escenario neoadyuvante. [34, 76]

1.4.2 Radioterapia

La evidencia de la radioterapia en el contexto perioperatorio del cáncer gástrico resecable es dispar, así como las poblaciones y metodologías entre estudios, lo que supone una dificultad interpretativa cuando se intentan realizar comparaciones indirectas útiles para la práctica clínica diaria. Existen trabajos que demostrarían superioridad de la quimiorradioterapia, pero se han desarrollado en el contexto adyuvante [49]. Otros trabajos observan una modesta superioridad numérica, pero clínicamente no significativa, de añadir radioterapia al esquema quimioterápico neoadyuvante vs solamente quimioterapia en pacientes con ADC de la UGE. [77]

Se sabe que la QTRT puede asociarse con mayor tasa de respuesta patológica completa y mayores tasas de resección R0, por el momento, estos dos marcadores subrogados no se correlacionan con una ventaja en OS o en PFS. [78]

Cuatro metaanálisis han sido realizados en el escenario neoadyuvante, concluyendo que añadir RT



al esquema de QT y luego intervenir quirúrgicamente impactaba positivamente en OS (HR 0,77, IC95% 0,68-0,87). [79]

El protocolo de quimioterapia, dosis y esquema combinado con radioterapia no se ha establecido. Postoperatoriamente se podría usar tratamiento con Fluoro pirimidinas en aquellos pacientes con linfadenectomía inferior a D2, y en aquellos pacientes que tienen una linfadenectomía D2, puede asociarse Oxaliplatin, ambos con categoría 1. [34]

La dosis de radioterapia (50,4 Gy) si es algo más estandarizado. [80]

En la práctica clínica diaria actual, sobre todo tras acreditar el beneficio en OS de los esquemas de quimioterapia neoadyuvante, se realizaría QT preoperatoria o QTRT en pacientes con histología ADC y QTRT preoperatoria o QTRT radical en pacientes con histología escamosa y no candidatos a cirugía. [80]

1.4.3 Otros

Un grupo de pacientes presentan una tinción inmunohistoquímica (IHC) positiva para la sobreexpresión de HER2. En el contexto metastásico se sabe que el añadir anticuerpos monoclonales dirigidos para HER2 (trastuzumab) al esquema angular de quimioterapia aumenta la supervivencia de estos pacientes. En la actualidad hay datos emergentes de seguridad y eficacia de la combinación de trastuzumab con quimioterapia en el contexto perioperatorio del cáncer gástrico y gastroesofágico potencialmente resecable, aunque los resultados preliminares no son lo suficientemente robustos como para desbancar al estándar de tratamiento. [81]

1.5 Reestadificación Cáncer Esofagogástrico tras terapia perioperatoria

Se entiende como Reestadificación una nueva exploración tras haber recibido QT o QTRT de inducción. Es deseable evaluar la respuesta al tratamiento antes de realizar una resección tumoral y sus resultados pueden tener implicaciones pronosticas o terapéuticas.

1.5.1 PET-TC

Se recomienda la realización de un 18-FDG- PET-TC tras el tratamiento de inducción como método de evaluación de enfermedad metastásica a distancia antes de remitir al paciente para cirugía. En el mismo acto puede evaluarse la respuesta al tratamiento.

La recomendación de las guías NCCN es la realización de un 18-FDG PET-TC postoperatorio en un periodo no superior a cuatro semanas desde haber completado el esquema de inducción, notando que, si una lesión nueva es identificada, debe de realizarse estudio histológico dirigido. Salvo en este escenario, modificar la estrategia terapéutica durante la terapia neoadyuvante por cambios en el PET/TC no es un abordaje estándar. [34]

En el contexto de la reestadificación tras QTRT, el 18-FDG/PET-TC es capaz de detectar metástasis a distancia en únicamente un 8% de los casos. [118] En muchas ocasiones, esas metástasis estarían localizadas en sitios que no se alcanzan correctamente con la evaluación radiológica estándar durante la estadificación (musculo, tejido celular subcutáneo, partes blandas, cerebro o tiroides). No obstante, en la actualidad, dado que, de estar disponible, se recomienda un 18-FDG-PET-TC en el momento de la estadificación para la detección de metástasis ocultas antes de planificar la quimioterapia neoadyuvante, la aparición de nuevas lesiones en la reestadificación en estas áreas puede aportar datos clínicos relevantes para el tratamiento ulterior del paciente. [34]

La sensibilidad global del PET-TC comunicada es del 33-100% (agrupada del 67%) y especificidad entre el 30 y el 100% (agrupada del 68%). [82]

El escenario de la detección de metástasis ocultas después de tratamiento QTRT, así como modificaciones metabólicas precoces en el PET durante la quimioterapia de inducción, pueden ser ambos predictivos y pronósticos [83-84]. El estudio fase II MUNICON demostró que pacientes con adenocarcinoma esofágico o UGE que se realizaban un PET/TC dos semanas después de haber empezado la QT neoadyuvante y tenían una respuesta metabólica, presentan mejor pronóstico que los no respondedores [83]. Otras series de pacientes podrían describir buena precisión a la hora de evaluar la respuesta a la QT o QTRT de inducción e incluso implicaciones en el pronóstico, pero se concluye que no es un hallazgo universal. [83-84]

Se ha estudiado el sentido de realizar un 18-FDG-PET-TC a las dos semanas de iniciar el tratamiento QT neoadyuvante y usar su resultado para decidir si mantener el mismo esquema de QT si eran

respondedores o cambiarlo por otro si no lo eran. Todo con el fin último de incrementar la tasa de PCR.

Pese a que las diferencias en OS entre una estrategia y otra no son estadísticamente significativas (27,4 vs 48,8 meses, $p=0,107$), se observa una tendencia a la mejora en el grupo de pacientes que no respondían inicialmente a la QT si se cambiaba el esquema de QT. La modificación acercaba los valores de pCR y de OS al grupo de los respondedores. El campo se está investigando. Hasta ahora los datos proceden de ensayos con pocos pacientes, con seguimiento corto y sin armonizar el tratamiento neoadyuvante que reciben los pacientes. No obstante, se intenta aclarar si el 18 FDG-PET *interino* a las dos semanas -a falta de más datos- pudiera ser una herramienta útil en este escenario en un futuro. [85]

El papel de otros métodos diagnósticos (CT o EUS) es algo en estudio en la actualidad. No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y comparativos que evalúen respuesta y la correlacionen con supervivencia.

En la actualidad solamente se recomienda tras concluir el tratamiento neoadyuvante y no antes de 4 semanas, ya que pueden interpretarse como áreas de actividad tumoral, áreas inflamatorias o fibróticas consecuencia del tratamiento neoadyuvante previo. [34]

1.5.2 Ultrasonografía endoscópica.

La evidencia sobre la precisión de la USE en el escenario de la Reestadificación es también limitada.

En el contexto del cáncer esofagogástrico después de haber recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, la sensibilidad varía dependiendo del estadio tumoral. Comparado con la anatomía patológica, se comunica una sensibilidad del 81% para enfermedad T3, mientras que la especificidad es seria más alta en otros estadios T (T1, T2 y T4). [86]

En cuanto a la precisión, globalmente se establece en un 47% para la USE de reestadificación, ligeramente inferior a la comunicada para el TC (57%, $p=0,22$). [87]

En análisis de subgrupos, no se aprecia una mejora positiva de los resultados con la incorporación de nueva tecnología. Entre 1991 y 2013 los diversos estudios no han demostrado un incremento en la precisión diagnóstica de la técnica. Las posibles razones de la discrepancia entre la evaluación

endoscópica y el resultado de la anatomía patológica tras la resección es que posiblemente la USE no diferencie entre inflamación postratamiento, cambios fibróticos y distorsión de la arquitectura de tumor residual. [86]

Estadio TNM	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)
T1	23 (16-32)	95 (93-97)
T2	29 (19-41)	84 (77-88)
T3	81 (72-88)	42 (33-52)
T4	43 (31-56)	96 (94-97)
Descriptor N	69 (58-79)	52 (42-62)

Tabla 14.- Sensibilidad y especificidad agrupada de la USE en la evaluación tumoral después de quimioterapia perioperatoria en tumores esofagogástricos. Metaanálisis de 16 estudios. [86]

La ultrasonografía endoscópica es útil en la detección y el tratamiento de enfermedad residual postoperatoria. Como aspecto práctico, la detección de enfermedad T4 residual por USE, hace que se desaconseje la cirugía del paciente ya que con una alta probabilidad el paciente es irresecable en el acto quirúrgico. Ahorraría por tanto laparotomía y morbilidad asociada al procedimiento. [86]

La presencia de metástasis ganglionares presentes tras el tratamiento perioperatorio supone peor pronóstico para el paciente y su detección puede influir en el tratamiento posterior. [88,89]

Sin embargo, la confianza en la USE para la Reestadificación del N no es homogénea para la comunidad científica dados los valores de sensibilidad y especificidad comunicados (69% y 52% respectivamente). [86]

No obstante, a pesar de que los resultados en precisión serían mejorables, la USE de reestadificación puede tener utilidad práctica para los pacientes de la práctica clínica diaria.

- a) Evaluación de respuesta al tratamiento, sensibilidad a la QT y la decisión de la resecabilidad: La respuesta, se basa en muchas veces en criterios radiológicos RECIST 1.1 o criterios OMS. Estos criterios evalúan el tamaño, realizando mediciones unidimensionales o bidimensionales. Se centran en medir lesiones diana (ganglios o metástasis hepáticas) excluyendo la realización de mediciones sobre la masa tumoral primaria. Además, no considerarían las respuestas



disociadas entre los ganglios linfáticos y masa tumoral o la presencia de fibrosis, necrosis o edema postoperatorio. La USE puede contribuir a la catalogación correcta de la reseccabilidad del tumor, evitando cirugía innecesaria a pacientes irresecables o ayudando a ofrecérsela a pacientes con indicación límite. [90]

- b) Herramienta pronóstica: La respuesta RECIST 1.1 en dos dimensiones, no influiría en los valores de la DFS u OS. En este contexto, la USE podría contribuir en evaluar el pronóstico de los pacientes antes de la cirugía y dar información para diseñar un tratamiento customizado al paciente o un protocolo de seguimiento de supervivientes más personalizado. Esta incluida como herramienta útil en los modelos multimodales de predicción de la respuesta histopatológica al tratamiento QT o QTRT neoadyuvante. [91,92]
- c) Caracterización de no respondedores: hasta un 18% de pacientes pueden presentar más del 50% de tumor viable en la pieza quirúrgica a pesar de un óptimo tratamiento neoadyuvante. La detección de no respondedores podría hacer que no se recomendara continuar con tratamiento quimioterápico tras la cirugía, ahorrándole efectos adversos CTCA grado 3 y superiores, potencialmente irreversibles (neuropatía). [93]
- d) Aunque su rol está por determinar, hasta un 29% de pacientes no tendrían células tumorales viables en la pieza quirúrgica tras un tratamiento neoadyuvante óptimo, siendo motivo de debate si evitar la cirugía en estos pacientes puede no tener impacto en supervivencia ahorrándose la morbimortalidad (entre un 3-5%) y consiguiente impacto en la calidad de vida. La USE, al poder incorporar técnica cito-histológica en el procedimiento, puede contribuir a la detección y selección de estos pacientes. Su papel está en investigación en la actualidad. [93, 94]
- e) Detección de enfermedad a distancia no visible por otras técnicas, bien por tamaño, por ausencia de captación de contraste o por localización. La USE es capaz de detectar metástasis hepáticas o lagos de ascitis, así como afectación peritoneal, previniendo al paciente de una cirugía que no va a necesitar.
- f) Completar la información que da el PET-CT (que es un estudio funcional), PET-MRI o DW-MRI en la catalogación de respuesta al tratamiento, confirmando hallazgos que no estuvieran claros o evaluación de la respuesta en tumores que por su naturaleza histológica no captan

contrastes funcionales (P. ej. captación de FDG en tumores con anillos de sello). En el caso del PET-TC no sería una técnica capaz de detectar TRG 3-4 y tendría dificultades de discriminación de enfermedad benigna de captación de 18-FDG inducida por inflamación. [95-96]

- g) Puede contribuir a la interpretación en contexto clínico y endoscópico de los valores de ctDNA en sangre periférica, en desarrollo en la actualidad, ya que su presencia en sangre después de tratamiento neoadyuvante podría estar correlacionada con recaída precoz y mal pronóstico (y toma de muestras de ctDNA para establecer el pronóstico de los pacientes. [97]

1.6 Cirugía

La localización es importante para elegir la mejor técnica posible, así como la estadificación TNM.

Los procedimientos son variados, pudiéndose abordar el tumor también mediante una mucosectomía, resección en cuña, resección segmentaria, gastrectomía proximal, gastrectomía distal con preservación pilórica, gastrectomía distal o gastrectomía total.

Asimismo, dependiendo de la extensión de la enfermedad neoplásica se puede acordar la ampliación de la cirugía a regiones en vecindad como el bazo, hígado, páncreas, colon transverso, mesocolon, vesícula, suprarrenales y ovario.

1.6.1 Principios quirúrgicos de la resección de tumores esofagogástricos

Los tumores esofagogástricos o de la porción más distal del esófago intrabdominal han sido tradicionalmente manejados quirúrgicamente bien con una esofagectomía asociada a gastrectomía parcial con o sin toracotomía.

Se considera una cirugía satisfactoria la realizada sin complicaciones, con una resección completa del tumor sin márgenes afectos (R0) con un margen distal de unos 4 cm, margen esofágico de unos 5 cm y una linfadenectomía de al menos 15 ganglios linfáticos. Si se deja enfermedad microscópica se consideraría enfermedad R1 y R2 si hay enfermedad macroscópicamente visible o el

paciente es metastásico. [34]

Como hemos comentado anteriormente, la localización es importante para decidir el mejor abordaje quirúrgico

- Tumores Sievert 1: esta localización se beneficia de manera preferencial de esofagectomía en bloque y gastrectomía parcial con linfadenectomía de dos campos. La linfadenectomía es crítica para estudiar el estadio tumoral y tras la realización de tratamiento neoadyuvante, para determinar la respuesta al tratamiento. La realización de esta linfadenectomía en este contexto no tiene un impacto en mortalidad y morbilidad clínicamente significativo. Si hay contraindicación o no se considera, pudiera ofrecerse al paciente un abordaje transhiatal, pero en este caso no incluiría linfadenectomía. [98,99]
- Tumores Sievert tipo 2: la técnica de mayor evidencia es la esofagectomía de Ivor-Lewis. No sería una buena opción frente a la toracotomía abierta en pacientes con función pulmonar inadecuada, extensas adhesiones pulmonares, antecedentes de pneumonectomía, tumores adheridos localmente infiltrativos o aquellos con infiltración y compromiso de la vía aérea. [98,99]
- Tumores Sievert tipo 3: esta localización se beneficia de gastrectomía total con resección transhiatal del esófago distal con linfadenectomía del mediastino inferior y linfadenectomía ampliada a lo largo del territorio hepático, gástrico izquierdo, celiaco, arteria esplénica e hilio esplénico. [98,99]

1.6.2 Principios quirúrgicos de la resección de tumores gástricos

Se consideran tumores irresecables con finalidad curativa: a) alta sospecha de afectación ganglionar en cadenas hepatoduodenales, retro pancreáticas, mesentéricas y paraórticas, b) invasión o atrapamiento de grandes vasos, c) metástasis a distancia o siembra peritoneal (incluida citología positiva). [34]

En un 5% de los casos de cáncer gástrico primario, puede verse una región amplia de la pared gástrica extensamente infiltrada por tumor resultando en un estomago rígido y adelgazado y se conoce como linitis plástica. Para algunos cirujanos, la linitis plástica puede ser considerada contraindicación



a una cirugía curativa, incluso en presencia de otros indicadores de resecabilidad. Sin embargo, tras recibir tratamiento perioperatorio, en casos seleccionados puede intentarse la resección si no hay progresión y no hay evidencia de enfermedad a distancia. [100]

Se considerarían tumores resecables [38]:

- a) Tumores Tis o T1a: pueden ser candidatos a resección endoscópica submucosa (EMR). Es un tratamiento definitivo cuando la lesión es menor o igual de 2 cm de diámetro, y el análisis histológico confirma un grado de diferenciación G1-G2, no penetra la capa submucosa, no tiene invasión renovascular y los márgenes (laterales y profundos) no están afectados. En casos seleccionados, puede realizarse escisiones en bloque por ESD de pequeñas lesiones gástricas. Este procedimiento ha demostrado ser más efectivo que la EMR en el tratamiento de tumores gástricos poco avanzados (estadios precoces) de pequeño tamaño, pero requiere mayor habilidad técnica e instrumentación, dado que tiene un significativo número de complicaciones incluyendo perforación gástrica. [101]
- b) T1b-T3M0: resección gástrica con objetivo R0. Puede ser gastrectomía total, subtotal o distal.
- c) T4M0: requiere individualizar el caso y si se decide cirugía, resección en bloque de las estructuras afectadas.

La esplenectomía no se recomienda de manera rutinaria a menos que el bazo este infiltrado o se detecte una adenopatía de gran tamaño en el hilio esplénico. [34]

1.7 Linfadenectomía

El drenaje linfático del estómago se ha dividido topográficamente en 16 estaciones. Se consideran estaciones 1 a 6 las perigástricas y las diez restantes las localizadas adyacentes a los vasos mayores, detrás del páncreas y a lo largo de la arteria aorta.

Hay dos tipos de linfadenectomía:

- D1- se refiere a una disección limitada a únicamente los ganglios de la región peri gástrica (1 a 6). No obstante, para los equipos japoneses, D1 incluiría las regiones 1-6 pero también las

estaciones ganglionares 8a, 9 y 11p. [102]

- D2 – también llamada linfadenectomía extendida. Implica una linfadenectomía peri gástrica, pero también una retirada quirúrgica de las estaciones ganglionares hepáticas, gástricas izquierdas, celiacas, arterias esplénicas y aquellos que se sitúan en el hilio esplénico (estaciones 1 a 12a). [103]
- D3 – Se llama también linfadenectomía superextendida. Incluiría todo lo retirado en la linfadenectomía D2 y en adicción, la extirpación de los nodos de la porta hepática y regiones paraórticas (1 a 16). No obstante, su realización es controvertida porque utilizando la clasificación TNM/AJCC para cáncer gástrico, estas regiones serian consideradas metástasis a distancia. [103]

La extirpación de mayor o menor cantidad de ganglios es objeto de debate científico. Por un lado, hay equipos que consideran que extirpar una mayor cantidad de ganglios contribuye a un mejor estadiaje y de ser menos minucioso ‘estaríamos dejando enfermedad detrás’ basándose en los resultados de la SEER *database* con 3814 pacientes donde a mayor número de ganglios contenidos en el espécimen quirúrgico, mayor supervivencia. [104]

Sin embargo, esto no es una práctica generalizada. Una extensa linfadenectomía está asociada con más mortalidad y morbilidad, no solo como consecuencia del acto quirúrgico sino como consecuencia de la esplenectomía. En el mismo sentido, hay datos contradictorios en los que una linfadenectomía más radical no impactaría positivamente en supervivencia.

Para tratar de aportar luz a esta controversia, se ha realizado múltiples metaanálisis [105]. La conclusión es que se encontraba un incremento de supervivencia muy modesto ligado a la linfadenectomía D2 (supervivencia ligada a la enfermedad) que es contrarrestado por un incremento en más de dos veces de la tasa de mortalidad posoperativa. Así mismo, se ha concluido que no hay más beneficio en términos de supervivencia al realizar una linfadenectomía más extensa que D2, pero los pacientes en los no se realizó como mínimo una linfadenectomía D2 eran *per se* un grupo pronostico desfavorable [73]. Actualmente se considera que la resección gástrica debe de incluir los ganglios linfáticos regionales (región D1 y D2) siendo el objetivo quirúrgico el poder examinar al menos 16 o más ganglios linfáticos. [106]

Objeto de investigación en la actualidad es la BSGC para cáncer gástrico precoz. No es un estándar diagnóstico debido a su sensibilidad baja para la detección de metástasis linfáticas (77 a 88%), presentando un importante operador dependencia entre los cirujanos. Están pendiente de presentarse datos a largo plazo de recurrencia de la enfermedad y OS. [107]

La posición general en este campo es que la BSCG y el mapeo debe de reservarse para el contexto del ensayo clínico. [107]

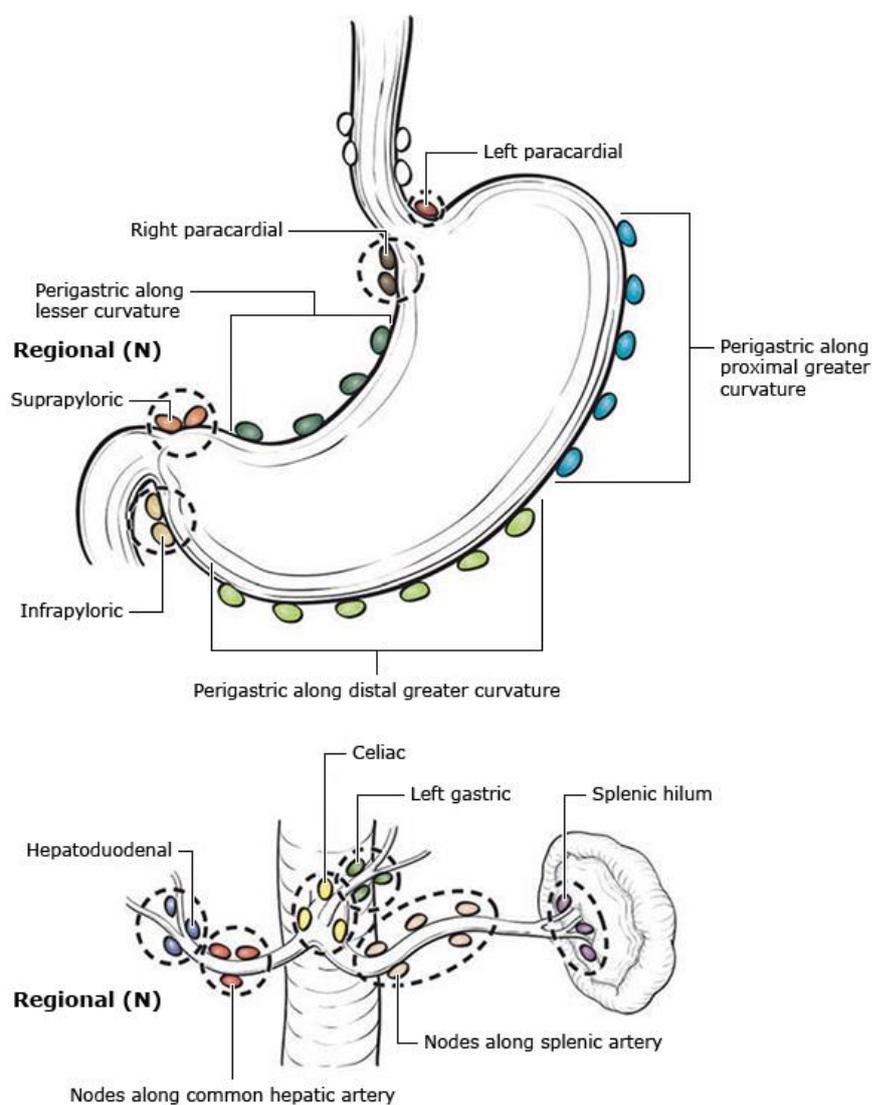


Figura 6. Regiones linfáticas perigástricas. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition 2017. [29]

1.8 Anatomía patológica

Una vez realizada la cirugía, la pieza se envía para análisis histopatológico. La recomendación es seguir las directrices del Colegio Americano de Patólogos para el análisis de la pieza.

Si el paciente ha recibido una EMR/EDS, el informe patológico debe contener información sobre la invasión (de estar presente), tipo histológico, grado histológico, profundidad de la invasión, datos sobre la invasión perilinfática o perivascular, estado de la mucosa o de los márgenes profundos e intentar dar información sobre MSI por PCR o NGS o MMR por IHC. [34]

Si el paciente ha recibido una gastrectomía de entrada, el conjunto mínimo de datos a proporcionar sería la localización tumoral y la localización con respecto a la UGE. Numero de ganglios recuperados en la cirugía y si tiene afectación tumoral o no y datos de MSI por PCR/NGS o MMR por IHC. [34]

Si el paciente ha recibido tratamiento perioperatorio, el informe debe de contener información sobre la respuesta a ese tratamiento. Los sistemas de clasificación de la respuesta en cáncer gástrico no han sido uniformemente adoptados. Lo más frecuente es la utilización del TRG cuya validación inicial se realizó en el contexto del cáncer de recto pero que sería exportable para el cáncer gástrico.

Índice Regresión Tumoral	Descripción
0 (Respuesta completa)	No hay células viables. Incluidos en el tumor primario.
1 (Respuesta casi completa)	Células aisladas o pequeños grupos de células.
2 (Respuesta parcial)	Células residuales de cáncer con evidente regresión tumoral pero distribuidas en nichos. Número superior a células aisladas.
3 (Pobre o ausencia de respuesta)	Cáncer residual extenso sin regresión tumoral asociada

Tabla 15.- Índice de regresión tumoral tras tratamiento perioperatorio en cáncer gástrico. Adaptado de College of American Pathologists; 2017. [119]

1.9 Factores pronósticos cáncer gástrico y gastroesofágico

La afectación ganglionar es considerada el factor predictivo independiente más importante para la supervivencia del cáncer gástrico resecable mediante cirugía.

La probabilidad de tener diseminación ganglionar linfática es mayor cuanto más profundidad (penetración) alcance en la pared gástrica pudiendo concluir que existe una relación directa entre la estadificación T y N.

Tamaño tumoral	Afectación ganglios linfáticos
T1a	3-5%
T1b	11-25%
T2	50%
T3	83%

Tabla 16. Relación entre el T y el N en cáncer gástrico/gastroesofágico. Adaptado de [108]

Usando como grupo de estudio los tumores gástricos precoces (T1a y T1b), se vio que, para el cáncer gástrico precoz confinado a la mucosa, la afectación ganglionar era más frecuente en pacientes jóvenes (menores de 57 años), tumores localizados en tercio medio gástrico y de gran tamaño. Así mismo, tenían influencia en la diseminación linfática es fenotipo deprimido, ulcerado, indiferenciado y el tipo difuso de Lauren. La invasión perilinfática en la pieza de biopsia era también un factor pronóstico. Para el T2, era factor de riesgo el sexo femenino, tumores localizados en tercio distal, gran tamaño, indiferenciados, invasión submucosa profunda, invasión perilinfática y perivascular e incremento de la vascularización a nivel de la submucosa. [109]

Las metástasis más frecuentes se localizan en el área perigástrica. No obstante, en un 2,8% de los casos, suele darse en los grupos ganglionares 7,8 o 9. Su frecuencia de presentación esta también relacionada con el tamaño tumoral y la presencia de invasión linfática. [109]

La afectación linfática en la pieza quirúrgica tras tratamiento perioperatorio, intervención quirúrgica R0 con márgenes libres y disección linfática extensa D2 son también factores pronósticos. La supervivencia global a 5 años para los pacientes sin afectación ganglionar se localiza en torno al

80-92% si la afectación linfática no está presente y un 30-40% si lo está. Esta afirmación es válida para grupos T1-T2 precoces como para tumores gástricos avanzados, donde se verían también diferencias en supervivencia entre pacientes con o sin afectación ganglionar (22% vs 10% a los 3 años). [110, 111]

Factor pronóstico	P
Tamaño tumoral	<0,001
Estadio cTNM-T	<0,001
Estadio cTNM-N	<0,001
Invasión linfovascular	0,005
Grado histológico	<0,001
Estadio completo cTNM	<0,001

Tabla 17. Factores pronósticos que afectan a la supervivencia. Adaptado de Yaprax *et al.* [116]

El número de ganglios afectados también serían un factor independiente de mal pronóstico en el cáncer gástrico. Se ha intentado establecer un punto de corte, considerándose mal pronóstico si se evidencian más de 3 ganglios afectados y ostensiblemente peor pronóstico si se presentan más de 6 ganglios afectados en el contexto de tumores avanzados (T2, T3, T4). Hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global a 10 años donde se vería un 92% de pacientes vivos si pN0, 82% en pacientes con 1-3 ganglios positivos, 73% para 4-6 ganglios y bajaría al 27% para pacientes con 6 o más ganglios positivos. A 5 años, los resultados observan también menor supervivencia con mayor número de ganglios afectos, siendo 6 ganglios el punto de corte más significativo. [112]

Se considera más importante el número de ganglios afectados que la localización de los mismos, por lo que el tipo de linfadenectomía es importante. [114]

En el caso de que el paciente haya sido sometido a una linfadenectomía D1, en la actualidad se está explorando la significación clínica que puede tener para este subgrupo de pacientes en cuanto a la determinación del pronóstico de la ratio de ganglios linfáticos afectados. [113]

El número de ganglios afecto también influye en la recidiva locoregional. La recidiva



locoregional sería infrecuente en pacientes con menos de 3 ganglios afectados, aumentando considerablemente si hay más de 4 ganglios afectos. Se mantendría también esta consideración para tumores precoces o más avanzados. [114]

	HR	IC95%	<i>p</i>
Estadio c-TNM-T			
T2	1.44	0.69-2.99	0.33
T3	1.88	0.95-3.74	0.07
T4	3.01	1.55-5.87	0.001
Estadio-cTNM-N			
N1	1.43	0.83-2.47	0.2
N2	2.7	1.67-4.36	<0.001
N3	4.12	2.58-6.55	<0.001

Tabla 18.- Factores pronósticos que afectan a la supervivencia. Cáncer gástrico-gastroesofágico. Adaptado de Yaprax *et al.* [116]

Se considera en la actualidad a la última edición (7th) la más fiable desde el punto de vista de estadificación de cáncer gástrico. [34]



CAPITULO 2

Hipótesis y Objetivos

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de estudio

Las guías de práctica clínica actual para la estadificación de cáncer gástrico, esofágico y esofagogástrico no presentan diferencias reseñables entre ellas. Recomiendan la realización de un TC con contraste (oral e intravenoso preferentemente) a todos los pacientes con sospecha de una neoplasia gástrica que inicien estudio de estadificación. [34]

El PET-TC con 18FDG se recomienda en aquellos casos de sospecha de enfermedad metastásica por la exploración clínica y como herramienta para determinar el alcance de la enfermedad neoplásica a distancia antes de proponer un tratamiento neoadyuvante o perioperatorio como puente a una cirugía curativa. La tasa de falsos positivos publicados hace que todo hallazgo sospechoso de afectación a distancia requiera ser confirmado de manera histopatológica.

A pesar de que el PET-TC no está disponible en todos los centros, la realización de un PET-TC usando simultáneamente radiotrazador (18FDG) contraste (yodo) IV y oral, puede darnos información precisa de la localización y extensión del tumor del paciente, detectar enfermedad a distancia y planificar la estrategia terapéutica preoperatoria. Sin embargo, ambos contrastes suelen ser mutuamente excluyentes y en la práctica clínica habitual esto no es frecuente.

La USE se recomienda para el estudio del estado e infiltración local y de la afectación ganglionar linfática en el estadiaje de la enfermedad. En el contexto de la reestadificación, no se recomienda de manera rutinaria. [34] Con la evidencia disponible en la actualidad, no se puede concluir que esta técnica determina con precisión la respuesta al tratamiento con neoadyuvancia [117], e incluso la realización de una biopsia puede no ser precisa después de la quimioterapia o radioterapia [118].

Con la mejora tecnológica de los endoscopios, así como del entrenamiento de los endoscopistas, se empieza a generar evidencia de que la USE puede ser una herramienta útil para detectar cambios en la estadificación T y N después de la neoadyuvancia, informar sobre la respuesta al tratamiento y personalizar la estrategia de tratamiento después de la cirugía de acuerdo con las necesidades del paciente. Como se ha mencionado anteriormente, puede incluso detectar enfermedad a distancia, antes incluso de ser visible en otras pruebas de imagen como el PET-TC o el TC con contraste, lo cual puede ser relevante para su inclusión rutinaria en el algoritmo diagnóstico del cáncer gástrico y gastroesofágico.

El objetivo de nuestro estudio retrospectivo es evaluar la precisión de la estadificación preoperatoria (neoadyuvante) de PET-TAC y USE, con respecto al estudio anatomopatológico, así como la supervivencia ligada a la respuesta en el T y en el N tanto con USE como con PET-TC. Esto nos permitirá contribuir a una definición más precisa del papel de estas técnicas en la estadificación preoperatoria del cáncer gástrico.

2.2 Objetivos del estudio

	Tipo	Definición	Endpoint
Objetivo General	Precisión de herramienta diagnóstica	Analizar la precisión de la USE y PET-TC en la reestadificación tras tratamiento neoadyuvante usando como patrón oro el estudio anatomopatológico postquirúrgico.	<p>Precisión de la USE en la reestadificación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descriptor TNM T1 y T2 • Descriptor TNM T3 y T4 • Descriptor N <p>Precisión del 18FDG PET-TC en la reestadificación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descriptor TNM T1 y T2 • Descriptor TNM T3 y T4 • Descriptor N
Objetivo específico	Supervivencia	<p>Calcular el porcentaje de pacientes que sobrevive un paciente sin signos de enfermedad después del tratamiento (DFS) frente al tiempo.</p> <p>Catalogar el porcentaje de pacientes desde la inclusión en el estudio hasta el fallecimiento por</p>	<p>Supervivencia libre de enfermedad (DFS)</p> <p>Supervivencia Global (OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana de supervivencia de la serie de pacientes • Supervivencia global a los 5 años

		cualquier causa (OS) frente al tiempo.	Supervivencia enfermedad específica (DSS) en: <ul style="list-style-type: none"> • Descriptor T1, T2, T3, T4 detectado en el reestaging por USE y compararlo con análisis histopatológico postquirúrgico • Descriptor T1, T2, T3, T4 detectado en el reestaging por PET-TC y compararlo con análisis histopatológico postquirúrgico.
Objetivo exploratorio	Supervivencia en un subgrupo	Determinar la influencia en la supervivencia global de la detección de pequeñas cantidades de ascitis perigástrica detectadas mediante USE.	Cálculo de supervivencia libre de enfermedad (DFS) y OS.

2.3 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, utilizando una base de datos prospectiva, en la que se incluyen datos clínicos de todos los pacientes con neoplasia gástrica diagnosticados en nuestro centro entre enero de 2010 y enero de 2021.

El estudio fue llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.



2.4 Implicaciones éticas

Se trata de un análisis retrospectivo de una base de datos recogida de forma prospectiva. El registro recibió aprobación del Comité de Ética de Granada con fecha de 22 de febrero de 2011.

Antes de cada procedimiento, todos los pacientes proporcionaron consentimiento informado, para el acceso a los datos clínicos, la inclusión de sus datos de carácter personal en la base de datos y el análisis posterior con fines académicos.

El estudio se ha desarrollado en todo momento de acuerdo con los estándares éticos exigidos por los comités de ética de experimentación humana locales y nacionales.

Además, todos los procedimientos llevados a cabo están alineados con lo exigido en la declaración de Helsinki en 1964 y versiones posteriores.



CAPITULO 3

Material y Métodos



3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Para la consecución de los objetivos anteriormente planeados, se diseñó un estudio retrospectivo, unicéntrico, a partir de una base de datos prospectiva, que recogía los datos clínicos de todos los pacientes que fueron sometidos a una USE y 18FDG PET-TC para la estadificación y reestadificación del cáncer gástrico o gastroesofágico.

La información referente a los tratamientos oncológicos y toxicidad a los mismos, recibidos en el escenario perioperatorio se obtuvo de la historia clínica electrónica (DIRAYA). Las dosis utilizadas, fueron extraídas del programa específico de prescripción de medicación oncológica ONCOFARM.

La base de datos fue completada con información de supervivencia obtenida de la historia clínica digital en Andalucía (DIRAYA) tanto de atención médica especializada como de atención primaria, así como llamadas telefónicas para la clarificación de información no totalmente precisa en la historia clínica digital.

3.2 Ámbito de estudio

El estudio se llevó a cabo en pacientes pertenecientes al área de influencia (zona norte y noreste de Granada, sur de Jaén y este de Almería) diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. La exploración USE tanto de estadificación como de reestadificación se realizó en la Unidad de Endoscopia del Servicio de Aparato Digestivo. El estudio con 18FDG-PET-TC fue realizado en el Servicio de Medicina Nuclear del mismo hospital y el tratamiento perioperatorio con fármacos citostáticos fue llevado a cabo en el Servicio de Oncología Médica.

3.3 Periodo de estudio

El reclutamiento de sujetos se llevó a cabo durante 11 años, (enero de 2010 y enero de 2021).

3.4 Participación y sujetos de estudio

185 pacientes diagnosticados neoplasia maligna gástrica o esofagogástricos remitidos para estadificación por USE fueron incluidos tras cumplir criterios de inclusión, aceptar las condiciones del estudio y firmar el consentimiento informado.

3.4.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico confirmado por anatomía patológica de neoplasia primaria maligna de origen gástrico o esofagogástrico.
2. Pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante o perioperatorio para la neoplasia primaria maligna de origen gástrico o gastroesofágico con un esquema incluido en las principales guías de práctica clínica, NCCN o ESMO (ECF/ECX, EOX, FLOT4, XELOX, 5FU/CDDP, PC, FOLFOX).
3. Pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico definitivo y cuya pieza quirúrgica ha sido analizada histopatológicamente.
4. Pacientes con estudio evaluable realizado TC con contraste intravenoso y con 18FDG PET-TC para la estadificación y reestadificación tras tratamiento neoadyuvante.
5. Pacientes con estudio USE evaluable realizado para la estadificación y reestadificación tras tratamiento neoadyuvante.
6. Paciente mayor de 18 años.

3.4.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes sometidos a mucossectomía EMR o ESD.
2. Pacientes no conformes con el estudio que deniegan el consentimiento informado para participar en el o ser incluidos en la base de datos.
3. Pacientes no aptos clínicamente o que no consienten para tratamiento quirúrgico definitivo para

el tumor gastroesofágico o gástrico diagnosticado.

4. Pacientes no aptos clínicamente o que no consienten tratamiento neoadyuvante combinado (QTRT) o con quimioterapia.
5. Pacientes que no realizaron por cualquier motivo, el proceso completo de estadificación o de reestadificación.
6. Pacientes sin información en Historia Clínica Digital para el análisis de supervivencia.

3.5 Variables de análisis del estudio

Tipo		Variables recogidas
Características demográficas		Edad (años), sexo (hombre, mujer, otros), síntoma guía (disfagia, síndrome constitucional, hematemesis, dolor, ninguno), IMC (kg/m ²), situación funcional (escala ECOG)
Comorbilidad		Albumina, Score de Charlson, patologías invalidantes (HTA, ICC, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, EPOC, IRC, ACVA, DM1, DM2, DLP, Psoriasis, Parkinson)
Características tumorales		Localización tumoral (tercio distal esófago, UGE, estomago-antro, estomago-cuerpo, estomago-píloro, multifocal o difuso), histología (adenocarcinoma, escamoso, anillo de sello, estomago difuso, tumor neuroendocrino, tumor células pequeñas, no clasificado), grado histológico (G1, G2, G3)
Resultados pruebas de estadificación	USE	Estenosis (si/no), Lagos de ascitis (presentes, no presentes, no visualizados), dilatación previa (si/no), uTNM-T (T0, T1, T2, T3, T4), uTNM-N (N0, N1, N2, N3).
	PET	PET (longitud tumoral, metástasis a distancia, SUV máximo primario, sumatoria del SUV, media del SUV, numero de PET antes de tratamiento radical)
Resultados pruebas de Reestadificación	USE	Estenosis (si/no), localización estenosis (esófago alto, esófago medio, esófago bajo, UGE), Lagos de ascitis (presentes, no presentes, no visualizados), dilatación previa (si/no), yuTNM (T0, T1, T2, T3, T4), yuTNM-N (N0, N1, N2, N3), PAAF (si, no, no valorable)

	PET	Longitud tumoral (mm), metástasis a distancia (si/no), SUV máximo primario (numero), sumatoria del SUV (numero), media del SUV (numero), numero de PET antes de tratamiento radical (numero), esofagitis (si/no), ganglios linfáticos (si/no)
Procedimiento quirúrgico realizado		Tratamiento recibido (Si/no), Tipo de resección (gastrectomía parcial, gastrectomía total, resección en cuña, no información), otros órganos resecados (si/no), Linfadenectomía (D1, D2, D3), morbilidad asociada (fuga anastomótica, infección local, reintervención quirúrgica, complicaciones pulmonares, neurológicas, cardiovasculares, nutricionales, disfagia), ingreso en UCI (si/no), enfermedad residual conocida (R0, R1, R2, no), Mortalidad (no, si >90 días, si <90 días), Carcinomatosis (si, no), Días de hospitalización (número días).
Tratamiento neoadyuvante		Tratamiento recibido (si/no), Esquema (5FU-CIS, ECF, FLOT4, EOX, TCF, PC, FOLFOX, XELOX, Ninguno), Numero de ciclos recibido (numero), Duración del tratamiento (meses), ECOG inicial (de 1 a 4), ECOG final (de 1 a 4). Toxicidad (si, no), Ingreso (si, no).
Anatomía patológica de la pieza quirúrgica		ypTNM (T0, T1, T2, T3, T4), ypTNM-N (N0, N1, N2,N3). Estadio YP, Histotipo Lauren (intestinal, difuso, indeterminado), respuesta patológica al tratamiento (respuesta completa, respuesta parcial, ausencia de respuesta al tratamiento)
Supervivencia		Fecha primer contacto, fecha admisión en unidad de digestivo, fecha USE diagnóstico, fecha USE de Reestadificación, fecha PET diagnóstico, fecha PET de Reestadificación, fecha documentación de recaída local, fecha de recaída a distancia, situación actual del paciente (desconocida, exitus, vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad), fecha de último contacto.

Tabla 19.- Variables objeto de medida del presente trabajo.

3.5.1 Metodología de obtención de variables

La información referente a las características demográficas y generales de los pacientes, así como las condiciones preexistentes (incluyendo comorbilidad y scores de Charlson y ECOG) fueron recogidas mediante anamnesis y exploración física en los pacientes vivos en el momento del estudio y



mediante análisis de datos de nuestra serie, además de la historia clínica digital hospitalaria (DIRAYA).

Los resultados referentes a las pruebas de estadificación son consecuencia de la interpretación médica avanzada de los hallazgos obtenidos durante su desarrollo. Todas las pruebas realizadas tenían el mínimo de calidad técnica y de imagen exigida para su correcta interpretación.

- USE de estadificación y reestadificación.

Las ecoendoscopias fueron realizadas en la Unidad de Endoscopia Digestiva Avanzada del Hospital Universitario Virgen de las Nieves por dos endoscopistas con experiencia. Ambos endoscopistas realizan una media de más de 350 procedimientos endoscópicos por año. La USE fue realizada bajo sedación con Propofol y se llevó a cabo utilizando una USE radial (Olympus, GF-UCT 165/AL5, Olympus, Tokio, Japón). La ecoendoscopia se llevó a cabo tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante. Durante el procedimiento se realizó evaluación completa del tracto digestivo superior y área hepatobiliar, iniciando la exploración en la segunda porción del duodeno con particular atención a la región aorto-cava, excepto en aquellos pacientes que presentaban una obstrucción tumoral de la salida gástrica. El estómago fue inspeccionado durante la retirada del endoscopio, instilando agua y con la asistencia de un globo en el transductor de ultrasonidos. Cada estructura y ganglio linfático visualizado fue cuidadosamente estudiado, evaluando en el mismo acto la región mediastínica y las regiones ganglionares abdominales altas. La infiltración tumoral local fue determinada mediante el examen de las cinco capas estructurales de la pared gástrica. La afectación ganglionar fue definida mediante la evaluación del número de ganglios sospechosos a nivel perigástrico. Los criterios de malignidad de las adenopatías fueron los siguientes: tamaño mayor de 5mm, morfología redondeada, patrón hipoecoico y borde liso. En el mismo acto endoscópico se realizó una evaluación pormenorizada de la región pancreática, hilio hepático, estómago y mediastino en todos los casos.

No se realizaron PAAF o biopsias rutinariamente, sino que se utilizaron de manera preferente criterios endoscópicos de malignidad de acuerdo con la práctica clínica habitual dada la dificultad de alcanzar el ganglio linfático sin atravesar la masa tumoral, y por tanto riesgo de incremento del porcentaje de falsos positivos. En todos los casos, se utilizó la clasificación TNM.



- PET-CT de estadificación

Se realizó en todos los pacientes PET-TC con 18 fluor-deoxyglucosa (FDG) como radiotrazador. La exploración se hizo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, utilizando un Sistema híbrido de PET-CT scanner (Biograph LSO 2; Siemens Medical Solutions, Malvern, PA, USA). Antes de la administración del radiotrazador, se exigió un periodo de ayunas de al menos 4 horas y se midió la glucosa en sangre periférica para asegurar que solo se realizaría el procedimiento si la concentración de glucosa era menor de 200 mg/ml. El componente de TC del PET-CT scanner fue llevado a cabo sin contraste yodado adicional, de acuerdo con la práctica clínica vigente y el protocolo del centro. Las imágenes de TC fueron adquiridas con un corte de 5 mm desde la base del cráneo hasta la región proximal de los miembros inferiores usando 130kVP y 110 Ma. Las imágenes de emisión del PET-CT fueron obtenidas en el mismo rango anatómico, empezando a escanear entre 45 o 60 minutos después de la administración de 555 a 740 MBq FDG (15 a 20mCi FDG). El tiempo de captura de las imágenes fue de 2 a 4 minutos. En la fase de análisis de las imágenes, se evaluó toda acumulación de la FDG en regiones no fisiológicas (tumor primario, adenopatías peritumorales y lesiones a distancia). Para considerar una adenopatía patológica, se realizó análisis funcional del patrón de captación (siendo sospechosa si presentaba una captación de FDG mayor que la del hígado) y del valor de su SUV máximo. También se miraron criterios morfológicos como el eje corto ganglionar. Se obtuvo información del valor SUV en todas las lesiones visibles, tanto antes (estadificación) como después (reestadificación) del tratamiento perioperatorio. Para este estudio, se intentó dar información sobre el tamaño tumoral.

El PET se realizó un mínimo de 21 días antes de la cirugía para la estadificación inicial y no antes de 4 semanas para la reestadificación.

- Variables referentes a la cirugía:

Se estudió en todos los pacientes la información contenida en la historia clínica digital, así como informes de hospitalización (alta hospitalaria e ingreso), hoja quirúrgica final, notas de quirófano y notas de seguimiento de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica por



neoplasia esofagagástrica o gástrica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada durante el periodo de estudio.

- Variables referentes a la anatomía patológica:

Se obtuvieron las variables mediante el análisis de la biopsia incisional inicial del diagnóstico obtenida durante la estadificación y del informe de anatomía patológica de la pieza de gastrectomía o gastroesofagectomía de los pacientes objeto de nuestro estudio (biopsia escisional). Siguiendo las directrices del Colegio Americano de Patólogos [119] se recogió información sobre el procedimiento realizado, localización tumoral, tipo y grado histológico, tamaño tumoral y profundidad, efectos del tratamiento perioperatorio, invasión perivascular y perineural y estado de afectación de los márgenes. En cuanto a la afectación linfática, se detalló cuantos ganglios habían sido examinados en cada pieza y cuantos estaban afectados. Finalmente se recogió en la base de datos tras asegurar la coherencia interna entre lo descrito en el informe y el p-TNM final.

3.5.2 Seguimiento de los pacientes

Todos los pacientes fueron seguidos de acuerdo con las guías de práctica clínicas vigentes y protocolos del centro, durante el periodo de tratamiento neoadyuvante, quirúrgico y postoperatorio. Una vez finalizado el tratamiento planeado, todos fueron seguidos mediante pruebas de imagen y evaluación clínica de acuerdo con las guías NCCN y ESMO cada 3 meses durante los dos primeros años, y posteriormente con una periodicidad semestral siendo el objetivo de este seguimiento la detección, caracterización y localización de cualquier tipo de recidiva.

Se documentó en los pacientes la muerte, bien por recidiva de la enfermedad o bien por otras causas.

La supervivencia de los pacientes fue calculada desde el tiempo del diagnóstico hasta el registro de la muerte. En los casos en que él se perdió el seguimiento, utilizamos la historia clínica digital tanto de atención primaria como de atención especializada. En algunos casos se realizó llamada telefónica si el paciente estaba vivo para aclarar algún aspecto que generara dudas en el equipo.



3.5.3 Variables de resultados y medibles

El principal resultado fue el cálculo de la supervivencia libre de enfermedad específica (DFS) y supervivencia global (OS) en el contexto de la reestadificación, en los descriptores T y N determinados por 18FDG PET-TC y USE, así como comparar ambos hallazgos con los resultados histopatológicos de la pieza quirúrgica.

Asimismo, se pretendió realizar análisis comparativo de la supervivencia libre de enfermedad específica (DFS) en el subgrupo de pacientes T1/T2 y T3/T4, ya que estos últimos representan un estado más avanzado de la enfermedad. En la misma línea, se pretende realizar análisis de supervivencia global (OS) para subgrupos T0-T2 y T3-T4.

Se realizó análisis multivariante para determinar que otros factores pueden influir en la supervivencia global (OS) o supervivencia libre de enfermedad (DFS).

También se procura aclarar la influencia en la supervivencia de pequeñas cantidades de ascitis visibles mediante USE, pero indetectables para el TAC o PET-CT, como indicador de enfermedad avanzada.

3.6 Métodos estadísticos

Se ha realizado un análisis estadístico univariante para el estudio de la precisión en el estadiaje de USE y PET-CT y su comparación con los resultados histopatológicos mediante el test *de chi-cuadrado*.

La supervivencia libre de enfermedad (DFS) y la supervivencia global (OS), han sido analizadas mediante estimadores no paramétricos de la función de supervivencia -estimador de Kaplan-Meier- realizando una posterior representación gráfica por medio de una función escalonada.

El subsiguiente análisis multivariante se realizó mediante una regresión de Cox, con el propósito de controlar factores de confusión que incidan en la supervivencia de los pacientes.

El análisis estadístico complete ha sido realizado con el software SPSS 25 (IBM Corp, Armonk NY USA).



Se estableció un intervalo de confianza para todos los valores del 95%.

Se consideró estadísticamente significativo un p -valor inferior a 0,05.



CAPITULO 4

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Características de la población

Se obtuvieron datos de un total de 185 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión y que fueron declarados aptos para el análisis. La mediana de seguimiento para esta cohorte fue de 23 meses (rango 7,5-130 meses).

4.1.1 Edad, sexo y síntoma guía

En nuestra serie de pacientes, la media de edad de los sujetos fue 66,7 años (rango entre 25 y 89 años). El 74,7% de los sujetos analizados (139) fueron hombres y el 21,4% (46) mujeres.

El principal síntoma que motivó la consulta fue disfagia (31,7% de los casos) seguido por hematemesis (22%), síndrome constitucional (16,1%), dolor abdominal o dolor torácico inespecífico (15,6%).

4.1.2 Localización

La localización más frecuente de los tumores diagnosticados fue en el cuerpo gástrico (40.3%), antro gástrico (25.3%) y unión gastroesofágica (33.4%). En dos pacientes se detectó presentación en forma difusa (1.1% de los casos).

4.1.3 Características anatomopatológicas de los tumores

La mayoría de los especímenes examinados en la biopsia inicial fueron adenocarcinoma (170 pacientes, 91,9%), seguido de células escamosas (11; 5,9%) y de tumor neuroendocrino (4 pacientes, 2,2%). Atendiendo al grado histológico, el 56% (104 pacientes) presentaron G2, 71 pacientes presentaron G3 (38,6%) y 9 pacientes presentaron G1 (4,9%).

Aplicada la clasificación de Lauren en las piezas de anatomía patológica, se pudo encontrar fenotipo intestinal en un 52,4% de los casos (97 pacientes), 8,3% (15 pacientes) con fenotipo mixto y

73 pacientes (39.3%) presentaron fenotipo difuso.

Parámetro	N total = 185	%
Edad (mediana, años)	67,7 (Rango 25-89)	
Género		
Hombre	139	75,13
Mujer	46	24,86
Localización		
Esófago distal	15	8,1
Unión gastroesofágica	41	22
Cuerpo gástrico	129	69,4
Grado histológico		
G1	9	4,9
G2	104	56,5
G3	71	38,6
Clasificación de Lauren		
Intestinal	97	52,4
Mixto	15	8,3
Difuso	73	39,3

Tabla 20.- Características de la población objeto de estudio.

4.1.4 Estadificación

4.1.4.1 Estadificación con USE

En lo referente a la profundidad de la invasión, se utilizó la clasificación TNM. 2 pacientes (1,1%) fueron catalogados como u-T1, 8 pacientes (4,5%) como u-T2, 54 (30,2%) como u-T3 y 117 pacientes (65,4%) como u-T4.

La estadificación N fue estudiada en todos los pacientes, siendo clasificados 49 pacientes (28,7%) como u-N0, 48 pacientes (28,1%) como u-N1, 55 pacientes (32,2%) como u-N2 y 19 pacientes (11,1%) como u-N3. La positividad de los ganglios fue detectada por tanto en el 71,3% de los casos.

Como otros hallazgos, se detectó estenosis clínicamente significativa en 60 pacientes (32,8%) y pequeñas cantidades de ascitis no detectadas con otras pruebas de imágenes, en 28 pacientes (16,2%).

4.1.4.2 Estadificación con PET-CT

El estudio con 18 FDG PET-TC no precisó la estadificación T en los pacientes. En 58 pacientes (38,2%) fueron detectados ganglios positivos. Se observó afectación metastásica a distancia en 7 pacientes (12% de los casos).

4.1.4.3 Estadiaje con TAC

En el mismo contexto, utilizando TAC multicorte con contraste intravenoso (yodo), se encontraron adenopatías sospechosas de metástasis en 136 pacientes (73,5%).

Parámetro	N	%
Estadificación: Profundidad de invasión (USE, u-TNM-T)		
u-T1	2	1,1
u-T2	8	4,5
u-T3	54	30,2
u-T4	117	65,4
Estadificación: Ganglios detectados (USE, u-TNM-N)		
u-N0	49	28,7
u-N1	48	28,1
u-N2	55	32,2
u-N3	19	11,1
Estadificación: Ganglios detectados (PET-TC, TNM-N)		
N+	58	38,2
N -	94	61,8

Tabla 21.- Comparativa entre USE y PET en la detección de tamaño tumoral y afectación linfática en la estadificación.

4.1.5 Tratamiento sistémico neoadyuvante

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con quimioterapia preoperatoria con el estándar de tratamiento acorde con las guías de práctica clínica y protocolos locales del centro.

Ninguno de los pacientes recibió radioterapia. En nuestro centro, se considera reservada al escenario adyuvante en aquellos pacientes que no han sido tributarios de un tratamiento neoadyuvante completo o tratamiento perioperatorio.

En el periodo analizado, el 56% (107) recibió triplete con ECF, seguido de FLOT4 en el 30% de los pacientes. Otros esquemas recibidos fueron EOX en 10,95% (20) y 10 pacientes recibieron tratamiento con 5 Fluoracil y cisplatino). El no haber recibido quimioterapia era un criterio de exclusión.

4.2 Reestadificación tras neoadyuvancia

4.2.1 Reestadificación con USE

Se observó un estadio T1 en 1 paciente (0,54%). T2 en 45 pacientes (24,3%). 65 pacientes (35,4%) fueron catalogados como T3 y 74 (40%) como T4 en la reestadificación.

La extensión nodal fue examinada, no detectándose adenopatías sospechosas de infiltración metastásica en 96 pacientes (52% de los casos), N1 en 43 pacientes (23,2%), N2 en 43 pacientes (23,2%) y N3 en 2 pacientes (1,4%).

La precisión global de la USE para la distinción de T1-T2 vs T3-4 después de tratamiento neoadyuvante fue del 66,7% (IC95%: 50,3-77,8%, κ : 0,17). Cuando se considera la presencia de ganglios positivos, la USE muestra una precisión del 70,8% (IC95%:51,8-81,8%, κ 0,39).

La precisión para el estadio T1 fue del 92,4% (IC95%: 87,7-95,4%), la precisión para el T2 fue del 70,4% (IC95: 63,3-76,6%), para T3 fue del 54,2% (IC95:46,9-63,3%) y la precisión para T4 fue del 72,6% (IC95%: 65,7%-78,6%).

Con respecto a la estadificación N, se detectó una precisión global del 70,8%. Estratificando por los diferentes descriptores N, vemos una precisión del 71,4% (IC95%:64,5-77,4%) para detectar

N0. La precisión para N1 fue del 72,4% (IC95%: 65,6-78,4%); para N2 fue 83,2% (IC95%:77,2-87,9%) y para N3 fue del 94% (IC95%: 89,7-96,6%).

El principal sesgo de la USE en la estadificación T fue la sobreestadificación. Excepto para N0, que el principal error cuando se analizaba el descriptor N fue la infraestadificación.

Se realizaron cálculos estadísticos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para esta técnica. (Ver tabla 22)

	USE	PET-CT
	% [IC95]	% [IC95]
Sensibilidad	60 [38,7-78,1]	27,3 [13,2- 48,2]
Especificidad	78,6 [60,5-89,8]	88,5 [71-96]
VPP	73,3 [55,6-85,8]	59,0 [43,4-72,9]
VPN	66,7 [43,7-83,7]	66,7 [35,4-87,9]
Precisión	70,8 [15,4-89,6]	60,4 [43,3-73]

Tabla 22.- Comparativa entre USE y PET en la detección de afectación linfática (descriptor N).

4.2.2 Reestadificación con PET-TC

El PET-TAC no definió estadificación T en nuestros pacientes.

Se detectó adenopatías sospechosas de infiltración metastásica tras la neoadyuvancia en 49 pacientes (26,7%). Se encontró enfermedad metastásica en 15% de los pacientes. El valor medio del SUV máx. del tumor primario presento un descenso significativo después de recibir el tratamiento neoadyuvante (9,96 +/- 6,6 vs 6,7 +/- 4,6; $p < 0,0001$).

Se vio una precisión del 60,4% (IC95%: 46,3-73%, $kappa$ 0,16) para la estadificación del descriptor N.

No se encontró correlación entre el SUV máximo en la masa tumoral y el tipo histológico.

Se realizo calculo estadístico de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para esta técnica. (Ver tabla 22).

4.2.3 Reestadificación con TAC

Tras la neoadyuvancia, utilizando TAC multicorte con contraste intravenoso (yodo), se encontraron adenopatías sospechosas de infiltración metastásica en 100 pacientes (54%).

Parámetro	N	%
Reestadificación: Profundidad de invasión (USE, yu-TNM-T)		
T1	1	0,54
T2	44	23,1
T3	65	35,4
T4	74	40
Reestadificación: Ganglios detectados (USE, yu-TNM-N)		
N0	96	52
N1	43	23,2
N2	43	23,2
N3	2	1,4
Reestadificación: Ganglios detectados (PET-TC, TNM-N)		
N+	49	26,7
N -	136	73,3
Evaluación histopatológica (yp-TNM-T)		
yp-T0	20	11,4
yp-T1	15	7,9
yp-T2	29	15,8
yp-T3	80	43
yp-T4	41	21,9
Evaluación histopatológica (yp-TNM-N)		
yp-N0	96	51,8
yp-N1	41	21,9
yp-N2	27	14,9
yp-N3	21	11,4

Tabla 23.- Comparativa entre USE, PET y análisis histopatológico en la detección del tamaño tumoral y afectación linfática tras tratamiento perioperatorio.

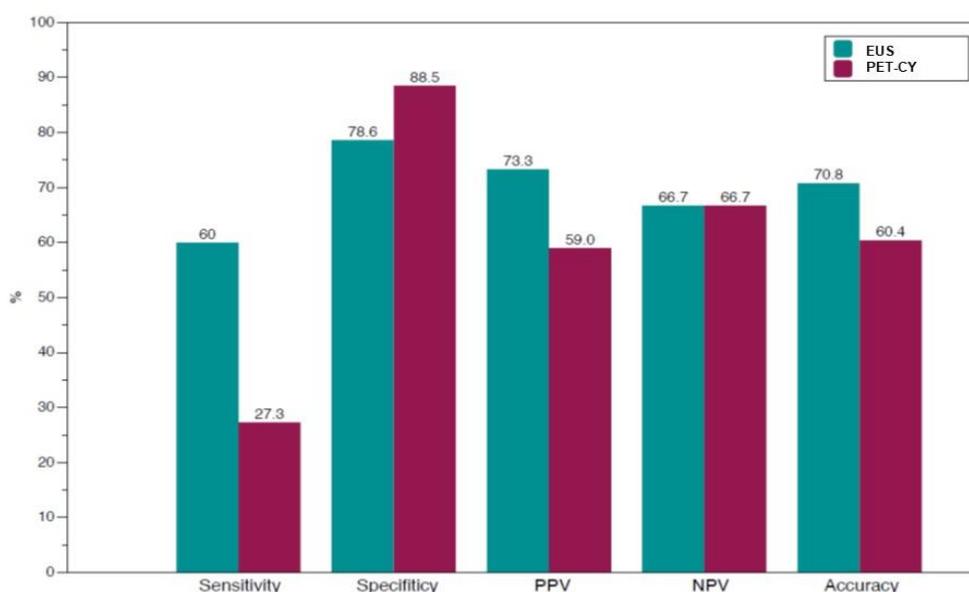


Figura 7.- Representación gráfica comparativa de valores diagnósticos de PET y USE en la reestadificación tras neoadyuvancia en nuestra serie de pacientes.

4.3 Cirugía

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía electiva. El 40,9% recibieron gastrectomía total, 34,9% recibieron esofagectomía transhiatal y un 24,2% de los pacientes recibieron gastrectomía parcial.

4.4 Análisis de las piezas quirúrgicas

20 pacientes presentaron yp-T0 (11,4%). 15 pacientes yp-T1 (7,9%). 29 pacientes (15,8%) fueron catalogados como yp-T2, 80 pacientes (43%) como yp-T3 y 41 pacientes (21,9%) como yp-T4.

En cuanto al N, 96 pacientes (51,8%) fueron clasificados como yp-N0, 41 pacientes (21,9%) como yp-N1, 27 pacientes (14,9%) como yp-N2 y por último 21 pacientes (11,4%) como yp-N3.

En cuanto al N, fue analizado en todos los pacientes. 96 pacientes (51,8%) presentaban



categoría yp-N0. 41 pacientes (21,9%) presentaban categoría yp-N1, 27 (14,9%) categoría yp-N2 y 21 pacientes (11,4%) categoría yp-N3

4.5 Análisis de supervivencia: Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

La mediana de supervivencia libre de enfermedad (DFS) fue de 38 meses (IC95%:32-44 meses).

En el análisis de Kaplan-Meier se observó una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre adenopatías sospechosas de malignidad (N+) vistas en la reestadificación con USE y supervivencia libre de enfermedad (DFS) (figura 9). La misma apreciación se observa para las adenopatías vistas por el PET-CT de reestadificación (figura 10).

Estos resultados, numéricamente, también se reprodujeron para el T y N en la pieza de anatomía patológica (ypTN). Sin embargo, el estadio T en la anatomía patológica (ypT) y estadio T determinado por la USE de reestadificación (yuTNM-T), no alcanzaron la significación estadística para DFS. No alcanzaron tampoco diferencias significativas, incluso cuando se agruparon en T1-T2 vs T3-T4.

El análisis de regresión multivariante COX, se ajustó de manera adecuada y encontró correlación estadísticamente significativa entre la presencia de adenopatías sospechosas de malignidad (N+) y la DFS tanto en el PET como en la USE de reestadificación. Misma apreciación se observó para el score de comorbilidad de Charlson en nuestra serie de pacientes. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el estadio patológico (yp) tras cirugía y la DFS en nuestra serie.

		Hazard Ratio	IC95%	p
Edad		0,95	0,89-1,01	n.s
Sexo		0,768	0,20-2,93	n.s
Charlson		2,51	1,25-5,04	0,009
N +	PET-CT Reestadificación	20,91	3,39-129,08	0,001
	USE Reestadificación	4,37	1,09-17,54	0,037
	Anatomía patológica (yp)	4,68	0,92-23,91	0,063

Tabla 24.- Análisis multivariante para supervivencia libre de enfermedad (DFS). Modelo de regresión de Cox.

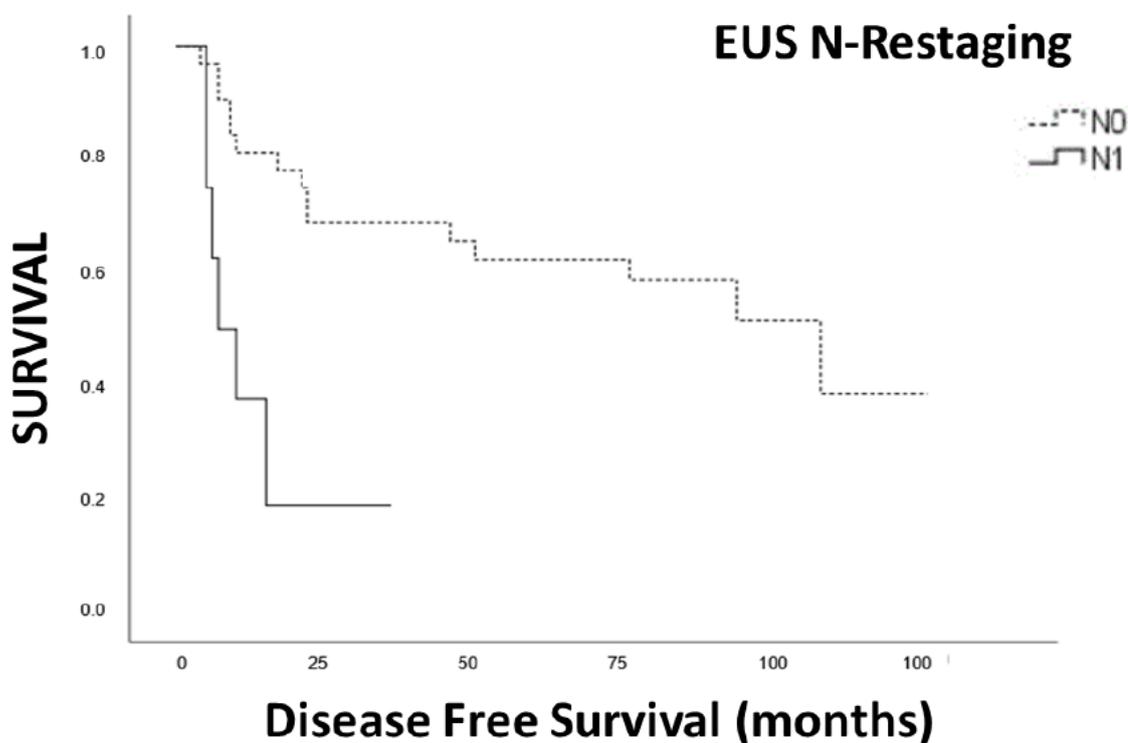


Figura 8.- Análisis de supervivencia libre de enfermedad (DFS) para N+ vs N- en la USE de reestadificación.

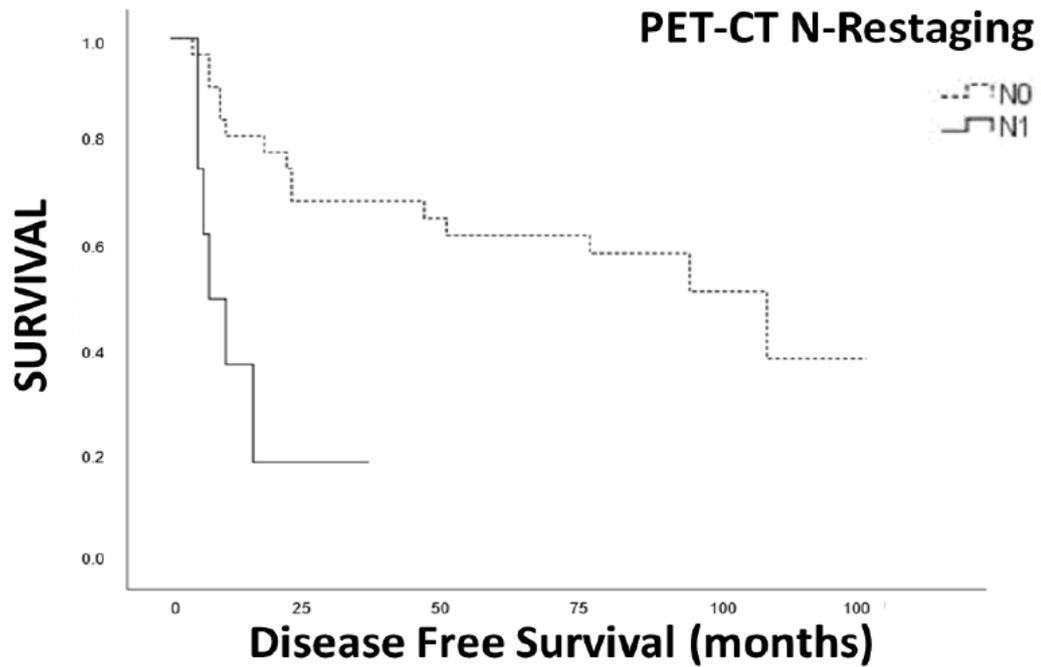


Fig 9.- Supervivencia libre de enfermedad (DFS) para N+ vs N-. PET-CT de reestadificación.

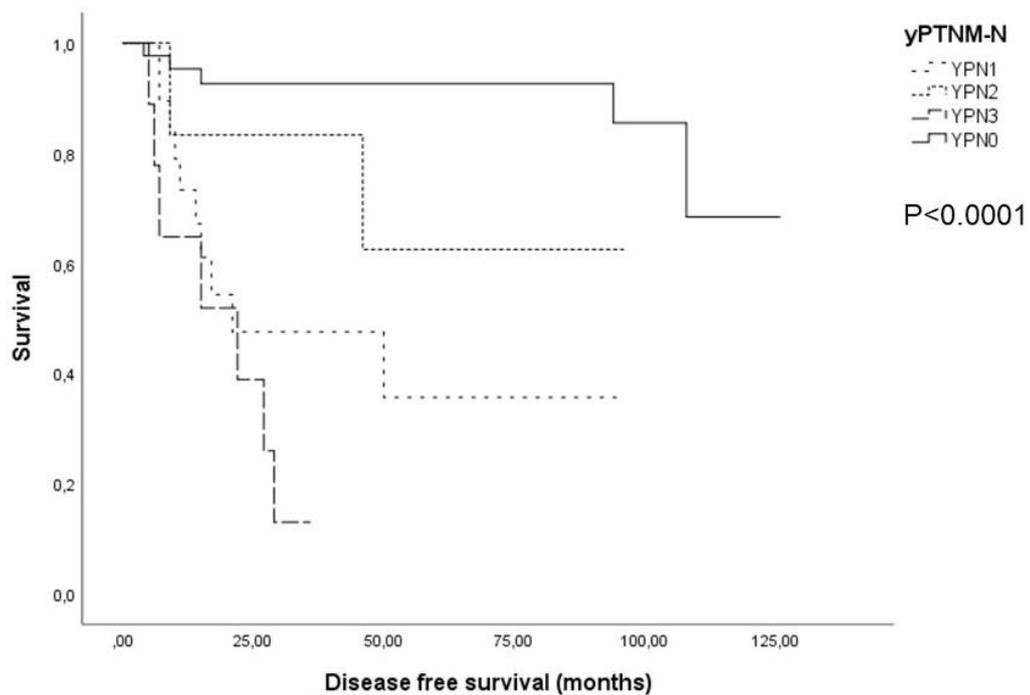


Figura 10.- Supervivencia libre de enfermedad (DFS) para descriptores yp-TNM-N en el análisis de la pieza quirúrgica tras tratamiento perioperatorio.

	N	n	Mediana DFS (Meses) [IC95%]	p
USE (reestadificación)	N+	98	22 [15,47-28,53]	0,001
	N0	72	108 [26,34-189,35]	
PET-CT (reestadificación)	N+	34	13,69 [5,25-22,1]	0,001
	N0	136	79,13 [61,4-96,81]	

Tabla 25.- Mediana de supervivencia libre de enfermedad (DFS) para N+ y N- detectada por USE y PET-CT en la reestadificación.

4.6 Análisis de supervivencia: Supervivencia global

La media de supervivencia global (OS) de nuestra serie fue 45 meses (IC95%: 38-55 meses), con una tasa de supervivencia a los 5 años del 25,7%.

78 pacientes sufrieron de recidiva metastásica (45,6%) y 12 pacientes (7%) presentaron recaída local. Las localizaciones más frecuentes de la recaída metastásica fueron el peritoneo seguido del hígado.

La detección por USE de afectación ganglionar en la reestadificación fue predictor de OS. También lo fueron la presencia de adenopatías positivas por PET-TC. Se vuelve a apreciar correlación positiva, estadísticamente significativa, entre adenopatías sospechosas de malignidad (N+) vistas en la reestadificación con USE y con PET-TC y la supervivencia global (OS). La OS del estadio patológico T (yp-TNM-T) se comportó de una forma similar a la DFS. No se encontraron diferencias significativas cuando se agruparon en estadios T0-T2 frente a estadios T3-T4.

En el análisis multivariante de COX, únicamente el score de Charlson y la respuesta en el T mediante USE (uTNM-T) fueron considerados factores independientes para supervivencia global

(OS).

No se evidencio ninguna diferencia en OS o DFS con los distintos esquemas de quimioterapia neoadyuvante o perioperatoria en nuestra serie de pacientes. Tampoco se evidencio influencia en la predicción mediante USE o en el PET-TC tras haber recibido uno u otro esquema de quimioterapia.

Se realizo análisis independiente para categorizar el impacto en supervivencia que puede tener los pequeños acúmulos de ascitis perigástrica vistos en la USE de reestadificación. A pesar de que se relacionan con la OS, presentando una supervivencia significativamente mayor aquellos pacientes que no tienen presencia de ascitis con respecto a aquellos donde esta es visible (figura 12), al realizar el análisis de regresión de COX, no se consideró esta como un factor predictivo independiente de la supervivencia.

	Hazard ratio	IC95%	p
Edad	1,00	0,93-1,08	0,29
Sexo (mujer)	0,24	1,09-3,09	0,12
Charlson	1,83	1,21-6,57	0,023
Respuesta del N en USE (yuTNM-N)	3,02	0,88-11,62	0,145
Respuesta del T en USE (yuTNM-T)	0,09	0,02-0,46	0,004
N+ en USE Reestadificación	0,85	0,22-3,21	0,44
N+ en PET-TC Reestadificación	0,34	0,08-1,40	0,20
N+ en anatomía patológica (ypTNM-N)	10,72	1,56-77,77	0,016

Tabla 26.- Análisis multivariante para factores de riesgo independientes para supervivencia global (OS). Regresión de Cox.

	N	Mediana OS (Meses) [IC95%]	<i>p</i>
USE (reestadificación)	N+	27 [19,46-34,53]	0,001
	N0	113 [55,03-170,96]	
PET-CT (reestadificación)	N+	15,0 [9,32-20,67]	0,001
	N0	99 [39,44-158,55]	

Tabla 27.- Mediana de supervivencia libre de enfermedad (OS) para N+ y N- detectada por USE y PET-CT en la reestadificación.

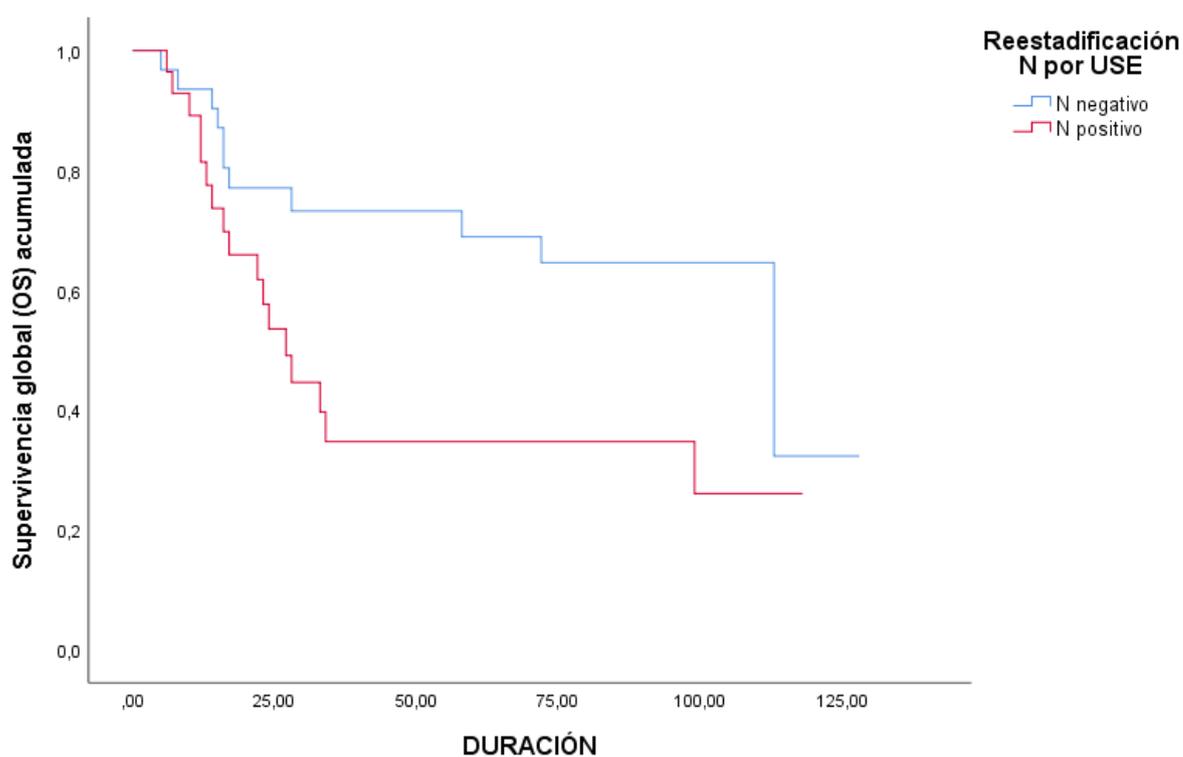


Figura 11.- Supervivencia global (OS) para N+ vs N-. USE de reestadificación.

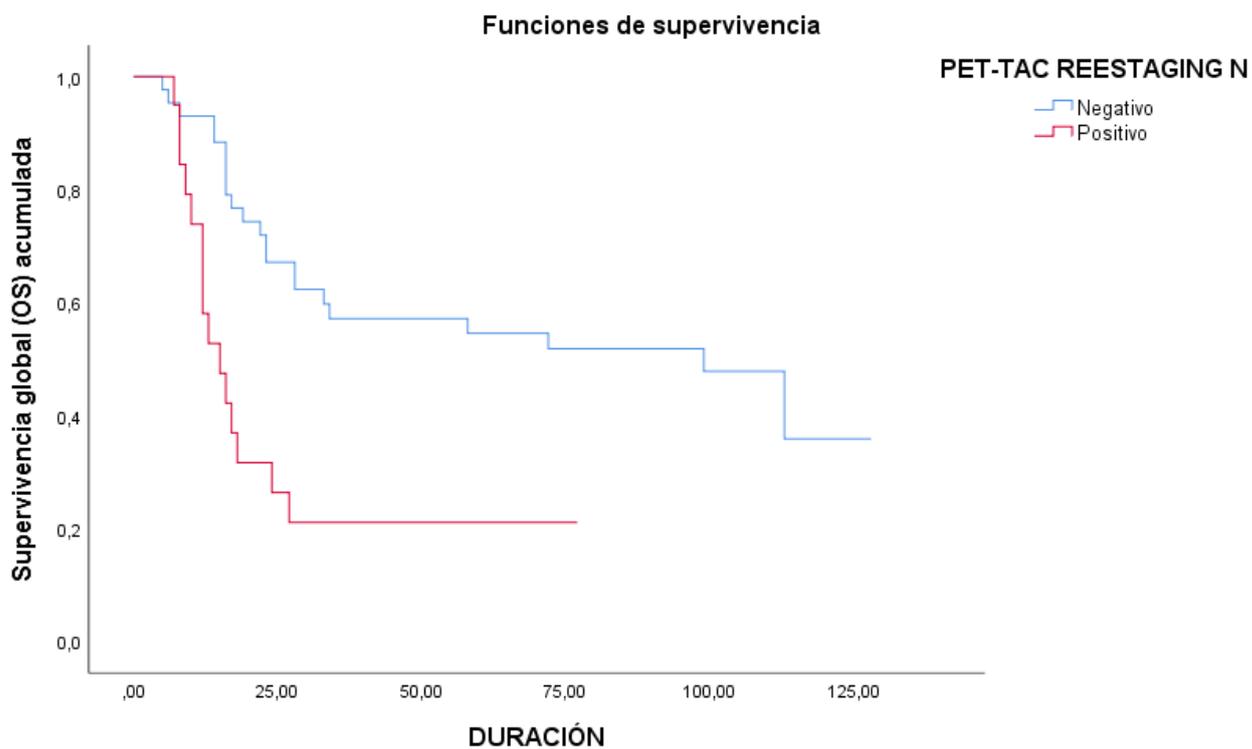


Figura 12.- Supervivencia global (OS) para N+ vs N-. USE de reestadificación.

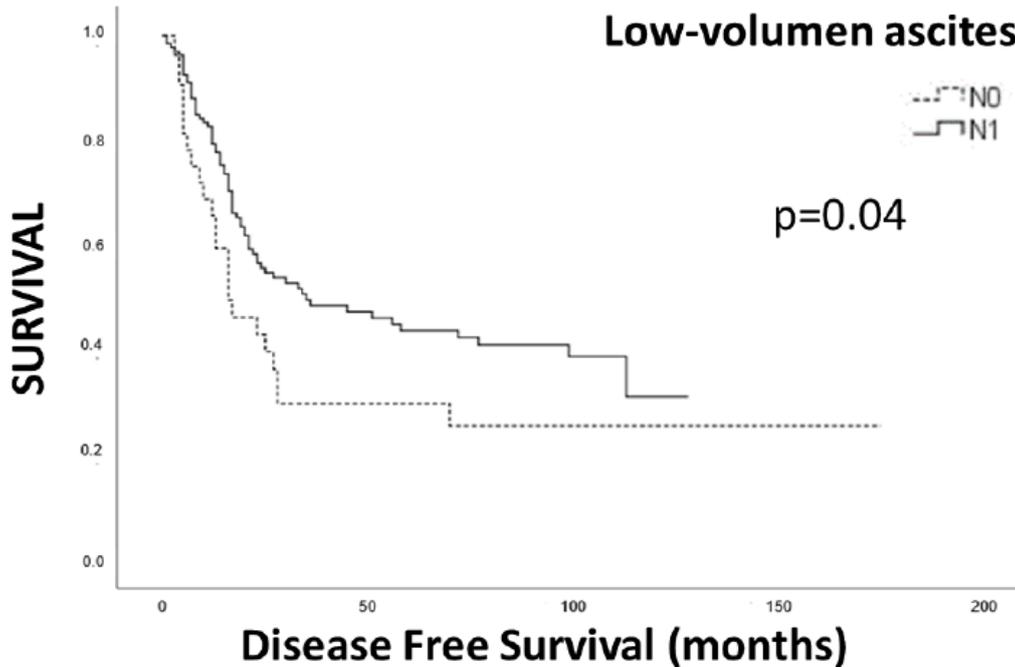


Figura 13- Análisis de supervivencia. Lagos de ascitis detectados por la USE.



CAPÍTULO 5

Discusión

5 DISCUSIÓN

La incorporación de la USE de reestadificación tras recibir tratamiento neoadyuvante o perioperatorio en el contexto del cáncer gástrico y gastroesofágico, no es considerada, por el momento, como un estándar rutinario dentro de las guías clínicas seguidas por la mayor parte de los oncólogos médicos y es objeto de debate. [39-40]. La razón principal es que se considera que la USE tiene poca precisión en la reestadificación, que no hay demasiada evidencia y que la quimioterapia y/o radioterapia pueden invalidar las muestras de anatomía patológica o dificultar su interpretación en el mejor de los casos. Sin embargo, la reestadificación de la neoplasia es necesaria y como alternativa las guías recomiendan la realización de pruebas de imagen como la TC o el PET-TAC.

Sin embargo, la USE ha demostrado en algunos estudios su utilidad en la estadificación preoperatoria. [120-124]. La USE de reestadificación tiene buena sensibilidad para detectar correctamente el T -particularmente cuando el T es alto, alcanzando cifras del 83% para el T3- y una especificidad superior al 90% para la detección de algunos de los estadios T. Para el N, sin embargo, se describen valores más bajos de sensibilidad y especificidad (69% y 52% respectivamente). La precisión global para la técnica se establece en un 47%, ligeramente inferior a la precisión del TC en el mismo contexto -57%- [87]. El PET-TC, tiene una sensibilidad del 67% y especificidad del 68% con limitaciones a la hora de valorar el T. [82]. Numéricamente es superior a la de la USE y TAC, pero en el contexto del cáncer gástrico y gastroesofágico, también presenta limitaciones clínicas importantes. No todos los tumores incorporan el radiotrazador de la misma manera (p.ej. tumores mucinosos no captan FDG), lo que supone a nuestro juicio un inconveniente del PET-TC. También puede confundir considerando enfermedad residual el tejido inflamatorio o necrótico tras la cirugía suponiendo un falso positivo.

Como se ha comentado, la mayoría de los estudios con USE informan sobre la precisión de manera agrupada y global para la técnica, no distinguiendo entre T y N [120,125,127]. Sin embargo, además de la global, en nuestra serie de pacientes conseguimos determinar la precisión de manera independiente del T y del N (66,3% para la distinción entre T1-T2 y T3-T4=). En el caso concreto de T3, vemos una precisión inferior a la reportada en la literatura (54.2%). En contraste, el PET-TC en nuestro medio, no fue técnicamente capaz de realizar reestadificación T, con lo cual perdemos con esta técnica un importante indicador. En cuanto a N, la USE alcanzo una precisión por encima del 70% considerando todos los estadios, superior por tanto al 60.4% de precisión para el N que se obtuvo con



el PET-TC. Los ratios sensibilidad/especificidad para el N con USE fueron 60%/78,6% y 27.3%/88.5% para el PET-TC, lo cual sigue reforzando el papel de la USE en este contexto. Considerando todo en su conjunto, a pesar de que los datos no son excelentes, mejoran lo observado en otras series de pacientes con poblaciones parecidas a la nuestra [120,128] y posicionarían a la USE como una herramienta útil en la caracterización del TNM de estos pacientes tras recibir tratamiento preoperatorio.

Pese a que la adicción de una PAAF podría incrementar la precisión diagnóstica de la USE, en nuestro medio muy rara vez se realiza, fundamentalmente por la dificultad técnica de realizar una PAAF sin atravesar el tumor primario, hecho que limita gravemente la fiabilidad de los resultados de la PAAF. Además, los resultados de la citología no alterarían significativamente el planteamiento terapéutico de la enfermedad.

La decisión de realizar PET-TAC o ecoendoscopia se basa hasta ahora en estudios no comparativos entre ambas técnicas, lo que supone una grave limitación por la disparidad de las poblaciones que hacen que los resultados no sean comparables. Sin embargo, nuestro estudio emplea una misma población, mismo método diagnóstico y misma situación clínica para todos los pacientes, lo que permite comparar PET-TC y USE en la reestadificación. Hasta la fecha, no hay comparaciones directas entre PET-TC y USE para esta histología y en este contexto, lo que supone una fortaleza de nuestro trabajo.

La ecoendoscopia puede detectar pequeñas acumulaciones de ascitis perigástrica y perihepáticas con un diámetro inferior a 1 cm en el 16% de los pacientes reestadificados. Los endoscopistas consideraron esos pequeños lagos de ascitis como indicativos de enfermedad T4a, dado que su fisiopatología en este contexto es la infiltración del peritoneo visceral por el tumor [134-135]. A pesar de que son significativos de enfermedad avanzada en el contexto de la estadificación, su papel clínico e impacto en supervivencia, no está tan claro cuando se detectan en la reestadificación [136]. Nuestra hipótesis acerca de que la ascitis mínima detectada en la ecoendoscopia supone un estadio tumoral más avanzado se confirma si observamos las diferencias de supervivencia a largo plazo entre los pacientes que los presentaban y los que no lo hicieron. Estas acumulaciones de ascitis de bajo volumen pasan frecuentemente inadvertidas para otros métodos de imagen como la TC, PET-TC y laparoscopia. Una enfermedad en estadio T4 tras tratamiento neoadyuvante puede determinar irresecabilidad quirúrgica, por lo que la USE podría ayudar a la toma de decisiones personalizadas con el paciente y evitar morbilidad innecesaria asociada a la cirugía. Esta capacidad de la

ecoendoscopia, junto con la de detectar lesiones hepáticas incipientes, refuerza su papel en la reestadificación, para orientar el tratamiento subsiguiente.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante o perioperatorio y ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con tumores gástricos o gastroesofágicos [69]. De hecho, una disminución del estadiaje TNM inicial tras QTNA se considera un fuerte predictor independiente de supervivencia. Esto se mantiene constante, incluso cuando se ajusta este indicador por otros factores como la edad del paciente, grado tumoral, estadio preoperatorio, invasión linfovascular, estado de los márgenes de resección y tipo de resección [131]. Por lo tanto, la práctica clínica real necesita de herramientas fiables para cuantificar la respuesta en el TNM tras el tratamiento neoadyuvante y, si es posible, que predigan la supervivencia de los pacientes. De nuestros resultados surge la recomendación de combinarlas para incrementar la precisión, puesto que una única técnica no es suficiente, como se ha demostrado, por ejemplo, para la TC. [91]

En nuestro estudio el rango de precisión global de la USE para el T en la estadificación se sitúa entre 54 y 72%, sin que tenga valor predictivo significativo para la supervivencia. Sin embargo, la detección de respuesta tumoral en el T por ecoendoscopia tras el tratamiento neoadyuvante, si constituyó un factor de riesgo independiente para la OS, y esta es una de las novedades que aporta el presente trabajo.

Como se discutía previamente, la presencia de adenopatías sospechosas de malignidad tras la neoadyuvancia tiene impacto negativo significativo tanto en la OS como en la DFS, tanto las que se detectaron mediante ecoendoscopia USE como las que se hicieron con PET-TC. Sin embargo, en nuestra serie, el PET-TC detectó N positivos solo en un 26.7% de los pacientes, mientras la ecoendoscopia en el mismo escenario, detecto positividad en casi el doble de pacientes. Considerando como patrón oro el estudio anatomopatológico de la pieza de resección quirúrgica, observamos que los resultados de la USE para el N tienen alta concordancia con éste, un 48% de adenopatías afectadas en la pieza de resección. La estadificación T mediante ecoendoscopia también actuó como factor de riesgo independiente de supervivencia global. Sin embargo, el PET-TAC no ofreció información sobre el estadio T, extremo éste que puede determinar qué prueba debe ser imprescindible en este contexto.

La importancia de la estadificación N como factor pronóstico mayor para la supervivencia se ha reconocido previamente, y los resultados de nuestra serie de pacientes para USE y PET-TC coinciden con esta afirmación. [132]



En general, nuestros resultados de supervivencia pueden parecer desfavorables en comparación con algunos estudios que presentan casi el doble de nuestras cifras [120], no obstante, hay también trabajos cuyos resultados son similares a los nuestros [73]. Creemos que la disparidad puede verse justificada por el hecho de que nuestra serie presenta enfermedad más avanzada, dado que la mayoría de los pacientes presentaban tumores T4 en la estadificación (65.4%). Sin embargo, los resultados quirúrgicos fueron satisfactorios, pues una proporción significativa de pacientes fue a cirugía (70%), muchos de ellos con cirugía libre de enfermedad residual (R0).

A pesar de la precisión de la USE en nuestra serie de pacientes es similar a lo comunicado en la literatura, reconocemos que la técnica presenta algunas limitaciones para la reestadificación tras recibir tratamiento neoadyuvante, ya que la respuesta inflamatoria y los artefactos producidos en la pared tumoral por la necrosis pueden dificultar la exploración [127]. No obstante, aunque la estructura de las capas tumorales es crucial para la estadificación de los pacientes, en el contexto de la reestadificación pueden ser más relevantes las variaciones en el grosor tumoral [127,129]. En nuestra práctica clínica diaria, aparte de la reducción en tamaño consideramos parámetros esenciales la reducción de espesor tumoral máximo, la mejoría de las estenosis detectadas en la estadificación, así como la evaluación global del endoscopista, especialmente cuando considera que hay respuesta a la quimioterapia, como los mejores predictores de respuesta tumoral.

Hemos de tener en cuenta que un análisis retrospectivo y unicéntrico puede originar múltiples sesgos a pesar de que se haya realizado una recogida prospectiva de los datos. Por lo tanto, pese a que se ha recogido datos de una población homogénea, ampliar el estudio a más centros podría proporcionar una evidencia más robusta. No obstante, lo que a priori puede ser una desventaja es también una oportunidad, ya que nuestro estudio garantiza la uniformidad a la hora de realizar la USE por endoscopistas con amplia experiencia en este campo.

Reconocemos igualmente que el tamaño muestral debería ser mayor, y que nuestro trabajo no tiene gran cantidad de pacientes metastásicos dado que fue un criterio de exclusión, lo cual puede haber influido en que se hayan analizado pacientes con una enfermedad menos avanzada. No obstante, a pesar de que reconocemos la limitación, es esta situación un fiel reflejo de la práctica clínica real donde es difícil encontrar pacientes que tengan todas las pruebas por duplicado en la estadificación y reestadificación, y por tanto representa el manejo que se realiza de acuerdo con los protocolos del centro.



En la actualidad, nuevas tecnológicas como los inhibidores de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI) marcados con Galio-68, PET-RMN o RMN de difusión cuyo papel va emergiendo paulatinamente, pueden mejorar la precisión diagnóstica, y habrá que comparar nuevamente sus resultados con los de la ecoendoscopia con las nuevas sondas, que ofrece una imagen considerablemente mejorada.

En definitiva, vemos que la USE tiene capacidad de completar correctamente el TNM previo a la cirugía. La consideramos tanto una herramienta diagnóstica válida y fiable, así como una herramienta pronóstica capaz de predecir la supervivencia de los pacientes. Con nuestros resultados, debe considerarse esta técnica como una más en el diagnóstico multimodal de la respuesta a la quimioterapia y debería de ser incorporada en los algoritmos de reevaluación tras el tratamiento neoadyuvante del cáncer esofagogástrico.



CAPITULO 6

Conclusiones



6 CONCLUSIONES

1. La evaluación preoperatoria de los pacientes con cáncer gástrico y gastroesofágico debe llevarse a cabo de manera multimodal, combinando diversas pruebas de imagen.
2. La ecoendoscopia es un método de exploración fiable y preciso para evaluar la extensión del tumor (T) y la afectación ganglionar (N) después del tratamiento preoperatorio. Esta técnica muestra una precisión mayor en la detección de afectación ganglionar que el PET-TC en el mismo contexto.
3. Aunque la precisión no es absoluta, tanto la ecoendoscopia como el PET-CT son herramientas válidas y precisas para la evaluación preoperatoria del cáncer gástrico y gastroesofágico, proporcionando información crucial que contribuye a la toma de decisiones clínicas.
4. Las adenopatías positivas detectadas tanto por PET-TC como por ecoendoscopia en la reestadificación están correlacionadas con la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y en supervivencia global (OS).
5. La ecoendoscopia permite la detección de bolsas de ascitis perigástrica y perihepáticas tanto en la estadificación como en la reestadificación de los pacientes. Se aprecia impacto en supervivencia global, siendo significativamente mayor en aquellos pacientes que no tienen presencia de ascitis con respecto a aquellos donde esta es visible en el escenario de la reestadificación.





7 REFERENCIAS

- 1.- Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/> (Accessed on January 23, 2023).
- 2.- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725.
- 3.- Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.
- 4.- Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *E Clinical Medicine* 2022; 47:101404.
- 5.- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *Cancer J Clin.* 2023;73(1):17
- 6.- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.
- 7.- Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut.* 1998;43 Suppl 1:S35.
- 8.- Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, Valiante F . Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology.* 1994;107(5):1288.
- 9.- Crowe SE. Helicobacter infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:32.
- 10.- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:607
- 11.- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Washington DC.
- 12.- You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47.
- 13.- Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: Gastric carcinogenesis, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. p.81.



- 14.- Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867.
- 15.- Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:89.
- 16.- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
- 17.- Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.
- 18.- Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700.
- 19.- Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33.
- 20.- Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1
- 21.- OMS
- 22.- Borrmann R. Geschwulste des Magens and Duodenums. In: Henke F L, editor. *Handbuch der Speziellen Patologischen Anatomie and Histologie*. Berlin:Springer-Verlag; 1926. p. 865.
- 23.- Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. 1965;64:31-49.
- 24.- Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992;33(5):606-12.
- 25.- Broder AC. The grading of carcinoma. *Minn Med*. 1925;8:726-30.
- 26.- Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, et al. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Br J Surg* 1999; 86:529.
- 27.- Quante M, Wang TC, Bass AJ, Adenocarcinoma of the oesophagus: is it gastric cancer? *Gut* 2023;72:1027-1029.
- 28.- Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg* 1987; 58:25.
- 29.- Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.



30.- Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57:298.

31.- Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, et al. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009; 58:636.

32.- McColl KE, Going JJ. Aetiology and classification of adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction/cardia. *Gut* 2010; 59:282.

33.- Narayan RR, Poultides GA. Advances in the surgical management of gastric and gastroesophageal junction cancer. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2021 ;6:16.

34.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric Cancer. Version 2.2023, August 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (Accessed on September 25, 2023).

35.- Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253:407.

36.- Lee IJ, Lee JM, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology* 2010; 255:805.

37.- Dux M, Richter GM, Hansmann J, et al. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:913.

38.- Lee IJ, Lee JM, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology* 2010; 255:805.

39.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric Cancer. Version 2.2023, August 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (Accessed on September 25, 2023).

40.- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33:1005.

41.- Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690.

42.- Lerut T, Flamen P, Ectors N, Van Cutsem E, Peeters M, Hiele M, De Wever W, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Mortelmans L. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal



junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg.* 2000 Dec;232(6):743-52

43.- Rosch T, Classen M. Pitfalls in endosonographic imaging. In: *Gastrointestinal endosonography*, Van Dam, Sivak (Eds), WB Saunders Company, 1999. p.123.

44.- Nesje LB, Svanes K, Viste A, et al. Comparison of a linear miniature ultrasound probe and a radial-scanning echoendoscope in TN staging of esophageal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:997

45.- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. High-frequency US catheter-based staging of early esophageal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:95.

46.- Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1479.

47.- van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 98:547.

48.- D. Cunningham, S. Rao, N. Starling, T. Iveson, M. Nicolson, F. Coxon, G. Middleton, F. Daniel, J. Oates, and A. R. Norman. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2006 24:18_suppl, LBA4017-LBA4017

49.- Van Dam J, Rice TW, Catalano MF, Kirby T, Sivak MV Jr. High-grade malignant stricture is predictive of esophageal tumor stage. Risks of endosonographic evaluation. *Cancer.* 1993;71(10):2910.

50.- Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ . A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc.* 1997;45(6):474.

51.- Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology.* 1997;112(4):1087

52.- Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:751.

53.- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125:1626.

54.- *Vazquez-Sequeiros E, Clain JE, Norton ID, et al, Gastroenterology 2003; 125:1626*



55.- DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, Ciaccia D, Imperiale T, Chappo J, Cramer H, McGreevy K, Chriswell M, Sherman S. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):1976.

56.- Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(5):568.

57.- Harewood GC, Wiersema MJ. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:452.

58.- van Vliet EP, Eijkemans MJ, Poley JW, et al. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:938.

59.- Souquet JC, Napoleon B, Pujol B, Valette PJ, Chollet R, Lambert R. Endosonography-guided treatment of esophageal carcinoma. *Endoscopy.* 1992;24 Suppl 1:324.

60.- Burtin P, Berg P, Bour B, et al. [Evaluation of the teaching of echo-endoscopy. Application to the assessment of invasiveness of cancer of the esophagus and the cardia]. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19:15.

61.- Kaushik N, Khalid A, Brody D, Luketich J, McGrath K. Endoscopic ultrasound compared with laparoscopy for staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2000

62.- Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119:611.

63.- Guan G, Li Z, Wang Q, Ying X, Shan F, Li Z . Risk factors associated with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer in staging laparoscopy: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:955181. Epub 2022 Oct 28.

64.- Simon M, Mal F, Perniceni T, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2016; 29:236.

65.- Borgstein ABJ, Keywani K, Eshuis WJ, et al. Staging laparoscopy in patients with advanced gastric cancer: A single center cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48:362.

66.- Muntean V, Mihailov A, Iancu C, Toganel R, Fabian O, Domsa I, Muntean MV. Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009;18(2):189.

67.- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83:672.



68.- Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg.* 1999 Mar;229(3):303-8

69.- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.

70.- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25S: ASCO #4510.

71.- Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28:5210.

72.- Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39:2903.

73.- Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.

74.- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393:1948.

75.- D. Cunningham, S. Rao, N. Starling, T. Iveson, M. Nicolson, F. Coxon, G. Middleton, F. Daniel, J. Oates, and A. R. Norman. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2006 24:18_suppl, LBA4017-LBA4017

76.- Andre T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in patients (pts) with localized microsatellite instability-high (MSI)/mismatch repair deficient (dMMR) oeso-gastric adenocarcinoma (OGA): The GERCOR NEONIPIGA phase II study (abstract). *J Clin Oncol* 2022.40.4_suppl.244.

77.- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27:851



78.- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al, CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2074-84

79.- 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; 265:481

80.- Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, et al. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:2677.

81.- Safran HP, Winter K, Ilson DH, et al. Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:259.

82.- Kwee Robert M. Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Esophageal Cancer with Use of 18F FDG PET: A Systematic Review. *Radiology.* 2010;254(3):707–717

83.- Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, Cambier JP, Haustermans K, Bormans G, De Leyn P, Van Raemdonck D, De Wever W, Ectors N, Maes A, Mortelmans L . Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(3):361.

84.- Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Masuda N, Fukuchi M, Manda R, Tsukada K, Oriuchi N, Endo K . Usefulness of positron emission tomography for assessing the response of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer. *Am J Surg.* 2002;184(3):279

85.- Goodman KA, Niedzwiecki D, Hall N, et al. Initial results of CALGB 80803 (Alliance): A randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35S: ASCO #1.

86.- Sun F, Chen T, Han J, et al. Staging accuracy of endoscopic ultrasound for esophageal cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis and systematic review. *Dis Esophagus* 2015; 28:757

87.- Javeri H, Xiao L, Rohren E, et al. The higher the decrease in the standardized uptake value of positron emission tomography after chemoradiation, the better the survival of patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2009; 115:5184.



88.- Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:2721.

89.- Coimbra FJF, de Jesus VHF, Ribeiro HSC, et al. Impact of ypT, ypN, and Adjuvant Therapy on Survival in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:3618.

90.- Djuric-Stefanovic A, Micev M, Stojanovic-Rundic S, Pesko P, Saranovic D. Absolute CT perfusion parameter values after the neoadjuvant chemoradiotherapy of the squamous cell esophageal carcinoma correlate with the histopathologic tumor regression grade. *Eur J Radiol.* 2015;**84**(12):2477–2484

91.- Xu X, Zheng G, Zhang T, et al. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer. A cohort study evaluating tumor regression response? *Cancer Chemot Pharmacol.* 2019;**84**:635–46

92.- Borggreve AS, Mook S, Verheij M, et al. Preoperative image-guided identification of response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer (PRIDE): A multicenter observational study. *BMC Cancer.* 2018;**18**:1006.

94.- Djärv T, Lagergren J, Blazeby JM, Lagergren P. Long-term health-related quality of life following surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2008;**95**(9):1121–1126.

95.- Kwee Robert M. Prediction of Tumor Response to Neoadjuvant Therapy in Patients with Esophageal Cancer with Use of ¹⁸F FDG PET: A Systematic Review. *Radiology.* 2010;**254**(3):707–717

96.- Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, Spaander MCW, Biermann K, Lagarde SM, Bennink RJ, Schreurs WMJ, Roef MJ, Hobbelen MGG, Janssen MJR, Graven LH, van Lanschot JJB, Valkema R. Accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in Predicting Residual Disease After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *J Nucl Med.* 2019 nov;**60**(11):1553-1559.

97.- Creemers A, Krausz S, Strijker M, van der Wel MJ, Soer EC, Reinten RJ, Besselink MG, Wilmink JW, van de Vijver MJ, van Noesel CJM, Verheij J, Meijer SL, Dijk F, Bijlsma MF, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Clinical value of ctDNA in upper-GI cancers: A systematic review and meta-analysis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017 Dec;**1868**(2):394-403

98.- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347:1662.



99.- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:644.

100.- Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Sano T, Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A; Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol*. 2013 Jun;107(7):741-5

101.- Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electro-surgical snare (thin type). *Dig Endosc* 2004; 16:34-38

102.- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021; 24:1.

103.- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453

104.- Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114

105.- Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015

106.- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439-449.

107.- Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1541.

108.- Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(5):347-53

109.- Kwee RM, Kwee TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer. *Gastric cancer* : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2008;11(3):134-48

110.- Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *International surgery*. 2000;85(4):286-90



111.- Ikeda Y, Saku M, Kishihara F, Maehara Y. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer. *The British journal of surgery*. 2005;92(2):235-9

112.- Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of Surgery*. 1998;228(4):449- 61

113.- Ergenç, M., Uprak, T.K., Akın, M.İ. *et al.* Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in gastric cancer: a Western-center analysis. *BMC Surg* **23**, 220 (2023)

114.- Huang B, Zheng X, Wang Z, Wang M, Dong Y, Zhao B, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes: is UICC/TNM node classification perfectly suitable for early gastric cancer? *Annals of surgical oncology*. 2009;16(1):61-7

115.- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:644

116.- Yaprak G, Tataroglu D, Dogan B, Pekyurek M. Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer: Single-centre experience. *North Clin Istanbul*. 2019 Dec 5;7(2):146-152

117.- Park SR, Lee JS, Kim CG, Kim HK, Kook MC, Kim YW, Ryu KW, Lee JH, Bae JM, Choi IJ. Endoscopic ultrasound and computed tomography in restaging and predicting prognosis after neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2368-76

118.- Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767

119.- Lawrence J. Burgart, MD*; William V. Chopp, MD*; Dhanpat Jain, MD* Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. College of American Pathologists. Version 4.4.0.0 March 2023

120.- Hoibian, S.; Giovannini, M.; Autret, A.; Pesenti, C.; Bories, E.; Ratone, J.P.; Dahel, Y.; Dermeche, S.; Meillat, H.; Guiramand, J.; et al. Preoperative EUS evaluation of the response to neoadjuvant therapy for gastric and esophagogastric junction cancer is correlated with survival: A single retrospective study of 97 patients. *Endosc. Ultrasound* 2021, 10, 103–110

121.- van der Bogt, R.D.; van der Wilk, B.J.; Poley, J.W.; Krishnadath, K.K.; Schoon, E.J.; Oostenbrug, L.E.; Siersema, P.D.; Vleggaar, F.P.; Bruno, M.J.; Biermann, K.; et al. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration for the detection of residual nodal disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Endoscopy* 2020, 52, 186–192



122.- Redondo-Cerezo, E.; Martinez-Cara, J.G.; Jimenez-Rosales, R.; Valverde-Lopez, F.; Caballero-Mateos, A.; Jervez-Puente, P.; Ariza-Fernandez, J.L.; Ubeda-Munoz, M.; Lopez-de-Hierro, M.; de Teresa, J. Endoscopic ultrasound in gastric cancer staging before and after neoadjuvant chemotherapy. A comparison with PET-CT in a clinical series. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017, 5, 641–647.

123.- Mesenas, S.; Vu, C.; McStay, M.; Forshaw, M.; Doig, L.; Mason, R.; Boyle, N.; Meenan, J. A large series, resection controlled study to assess the value of radial EUS in restaging gastroesophageal cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Dis. Esophagus* 2008, 21, 37–42

124.- Guo, T.; Yao, F.; Yang, A.M.; Li, X.Y.; Zhong, D.R.; Wu, D.S.; Wu, X.; Lu, X.H. Endoscopic ultrasound in restaging and predicting pathological response for advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2014, 10, e28–e32

125.- Misra, S.; Choi, M.; Livingstone, A.S.; Franceschi, D. The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg. Endosc.* 2012, 26, 518–522

126.- Bohle, W.; Zachmann, R.; Zoller, W.G. Sequential endoscopic ultrasound identifies predictive variables for relapse-free follow-up after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* 2017, 52, 754–76

127.- Xu, X.; Zg, G.; Zhang, T.; Zhao, Y.; Zheng, Z. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019, 84, 635–646

128.- Lopci, E.; Kauppi, J.; Lugaresi, M.; Mattioli, B.; Daddi, N.; Fortunato, F.; Rasanen, J.; Mattioli, S. Siewert type I and II oesophageal adenocarcinoma: Sensitivity/specificity of computed tomography, positron emission tomography and endoscopic ultrasound for assessment of lymph node metastases in groups of thoracic and abdominal lymph node stations. *Interact. Cardiovasc Thorac. Surg.* 2019, 28, 518–525

129.- Swisher, S.G.; Maish, M.; Erasmus, J.J.; Correa, A.M.; Ajani, J.A.; Bresalier, R.; Komaki, R.; Macapinlac, H.; Munden, R.F.; Putnam, J.B.; et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac. Surg.* 2004, 78, 1152–1160; discussion 1152–1160.

130.- Al-Batran, S.E.; Homann, N.; Pauligk, C.; Goetze, T.O.; Meiler, J.; Kasper, S.; Kopp, H.G.; Mayer, F.; Haag, G.M.; Luley, K.; et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus



leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019, 393, 1948–1957

131.- Davies, A.R.; Gossage, J.A.; Zylstra, J.; Mattsson, F.; Lagergren, J.; Maisey, N.; Smyth, E.C.; Cunningham, D.; Allum, W.H.; Mason, R.C. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 2983–2990.

132.- Schwameis, K.; Zehetner, J.; Hagen, J.A.; Oh, D.S.; Worrell, S.G.; Rona, K.; Cheng, N.; Samaan, J.; Green, K.M.; Lipham, J.C. Esophageal adenocarcinoma stage III: Survival based on pathological response to neoadjuvant treatment. *Surg. Oncol.* 2017, 26, 522–526

134.- Sultan, J.; Robinson, S.; Hayes, N.; Griffin, S.M.; Richardson, D.L.; Preston, S.R. Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer. *Br. J. Surg.* 2008, 95, 1127–1130

135.- Lee, Y.T.; Ng, E.K.; Hung, L.C.; Chung, S.C.; Ching, J.Y.; Chan, W.Y.; Chu, W.C.; Sung, J.J. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* **2005**, 54, 1541–1545.

136.- Chen, C.H.; Yang, C.C.; Yeh, Y.H. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: The prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J. Clin. Gastroenterol.* **2002**, 35, 321–327

8 LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Explicación
ADC	Adenocarcinoma
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC	<i>American Joint Cancer Committee</i>
CA125	Antígeno Carcinoembrionario 125
CDH-1	Gen de la Cadherina-1
CDDP	Cisplatino
CtDNA	ADN tumoral circulante
DFS	Supervivencia libre de enfermedad (<i>Disease free survival</i>)
DMMR	<i>Deficient mismatch repair</i>
ECF	Epirubicina, Cisplatino, Fluoracil
ECX	Epirubicina, Cisplatino, Capecitabina.
EMR	Mucosectomía endoscópica (<i>Endoscopic mucosal resection</i>)
EOX	Epirubicina, Oxaliplatin, Capecitabina
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
EUS	Endoscopia con ultrasonido
FAPIs	Proteína de activación de fibroblastos
FDG	Fluorodexoxyglucosa
FLOT	Docetaxel, Oxaliplatin, Leucovorin, 5-Fluoracilo
FOLFOX	Fluoracil, Leucovorin, Oxaliplatin
HCl	Ácido Clorhídrico
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IARC	<i>International Association Research in Cancer</i>
IC	Intervalo de confianza
IHC	Inmunohistoquímica
IMRT	<i>Intensity modulated radiation therapy</i>
IV	Intravenoso
KVp	Kilovoltage peak
Ma	Miliamperios

MCi	Milicurios
MBq	Milibequerelios
MSI-H	Inestabilidad de microsátélites
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGS	Secuenciación de nueva generación
OS	Supervivencia global (<i>Overall Survival</i>)
PAAF	Punción Aspiración Aguja Fina
PC	Paclitaxel - Carboplatino
PCR	Proteína C reactiva
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PD-1	<i>Programmed death 1</i>
PDL-1	<i>Programmed death ligand 1</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-TC	Tomografía emisión de positrones asociada a TC
PET-MRI	Tomografía emisión de positrones asociada a resonancia magnética
PFS	Supervivencia libre de progresión (<i>progression free survival</i>)
QT	Quimioterapia
QTRT	Quimiorradioterapia
RT	Radioterapia
SUV	<i>Standard Uptake Value</i>
TAC	Tomografía axial computarizada
TC	Tomografía computarizada
TRG	Tasa de regresión de grado
UGE	Unión gastroesofágica
USE	Ultrasonografía endoscópica
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>



9 LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Incidencia de cáncer gástrico en 2020. Estandarizada por edad y por región, y distribuida por género. Adaptada de Sung et al. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
- Figura 2: Ilustración del origen y definición de ADC UGE, agrupando los términos de ADC UGE, ADC de esófago y cáncer de estómago no producido en la UGE. Adaptado de [27]
- Figura 3: Clasificación de Sievert para tumores de la UGE de acuerdo con su localización y los cambios en la estrategia de manejo por la 7ª y 8ª edición de la clasificación AJCC TNM. Adaptada de [29,33]
- Figura 4: Correlación entre estadio TNM patológico y supervivencia global en tumores con cáncer estómago que fueron sometidos a intervención quirúrgica con adecuada linfadenectomía (D2) sin tratamiento de inducción de quimioterapia o radioterapia. Estratificados por grupos estadios patológicos. N=25.411. Adaptada de *AJCC Staging Manual, Eighth Edition, 2017*. [29]
- Figura 5: Estadio TNM después de neoadyuvancia (ypTNM) y su correlación con supervivencia global en pacientes que recibieron cirugía y tratamiento perioperatorio (n=683). Adaptado de *AJCC Cancer Staging System* [29].
- Figura 6: Regiones linfáticas perigástricas. Adaptado de *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition 2017* [29]
- Figura 7: Representación gráfica comparativa de valores diagnósticos de PET y USE en la Reestadificación tras neoadyuvancia.
- Figura 8: Supervivencia libre de enfermedad (DFS) para N+ vs N- en la USE de Reestadificación.
- Figura 9: Supervivencia libre de enfermedad (DFS) para N+ vs N- en el PET-CT de Reestadificación.
- Figura 10: Supervivencia libre de enfermedad (DFS) para descriptores yp-TNM en el análisis de la pieza quirúrgica tras tratamiento perioperatorio.
- Figura 11.- Supervivencia global (OS) para N+ vs N- en la USE de reestadificación
- Figura 12.- Supervivencia global (OS) para N+ vs N- en la USE de reestadificación.
- Figura 13- Análisis de supervivencia. Lagos de ascitis detectados por la USE.



10 LISTA DE TABLAS

- Tabla 1: Distintas clasificaciones para los tumores gastroesofágicos. Adaptado de: [21-25]
- Tabla 2: Clasificación histoclinica de Lauren. Adaptado de [23]
- Tabla 3: Clasificación de Sievert para tumores de la UGE de acuerdo con su localización. Adaptada de [28].
- Tabla 4: Clasificación TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, *Eighth Edition*, 2017. [29]
- Tabla 5: Clasificación TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, *Eighth Edition*, 2017. [29]
- Tabla 6: Estadiaje TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Estadiaje clínico. Adaptado de AJCC Cáncer Staging Manual, *Eighth Edition*, 2017. [29]
- Tabla 7: Estadiaje TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Estadiaje patológico. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, *Eighth Edition*, 2017. [29]
- Tabla 8: Estadiaje TNM para cáncer esofágico y esofagogástrico. Estadiaje después de haber recibido tratamiento perioperatorio. Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual, *Eighth Edition*, 2017. [29]
- Tabla 9: Supervivencia media global en pacientes con cáncer gástrico que recibieron cirugía curative estratificados por estadios patológicos. Adaptado de International Gastric Cancer Association. [29]
- Tabla 10: Estadio TNM después de neoadyuvancia (ypTNM) y su correlación con supervivencia global al 1,3,5 y mediana OS estratificado por categorías yP en pacientes que recibieron cirugía y tratamiento perioperatorio. Adaptado de AJCC Cancer Staging System [29].
- Tabla 11: Hallazgos endoscópicos USE durante la exploración de ganglios linfáticos. Adaptado de Bhutani et al [50]
- Tabla 12: Comparación prospectiva de TC, USE y USE-PAAF en el estadiaje perioperatorio del cáncer esofagogástrico. Adaptado de Vázquez-Sequeiros et al [54]
- Tabla 13: Esquemas combinados de quimioterapia más utilizados como tratamiento perioperatorio para cáncer gástrico y gastroesofágico. Adaptado de [73-75]



- Tabla 14: Sensibilidad y especificidad agrupada de la USE en la evaluación tumoral después de quimioterapia adyuvante en tumores esofagogástricos. Metaanálisis de 16 estudios [86]
- Tabla 15: Índice de regresión tumoral tras tratamiento perioperatorio en cáncer gástrico. Adaptado de College of American Pathologists; 2017 [116]
- Tabla 16: Relación entre el T y el N en cáncer gástrico/gastroesofágico. Adaptado de [108]
- Tabla 17: Factores pronósticos que afectan a la supervivencia. Adaptado de Yaprax et al [99]
- Tabla 18: Factores pronósticos que afectan a la supervivencia. Cáncer gástrico-gastroesofágico. Adaptado de Yaprax et al [115]
- Tabla 19: Variables objeto de medida del presente trabajo.
- Tabla 20: Características de la población objeto de estudio. (N=185).
- Tabla 21: Comparativa entre USE y PET en la detección de afectación linfática.
- Tabla 22: Comparativa entre USE y PET en la detección de afectación linfática (descriptor N).
- Tabla 23: Comparativa entre USE y PET y análisis histopatológico en la detección del tamaño tumoral y la afectación linfática tras el tratamiento perioperatorio.
- Tabla 24: Análisis multivariante para supervivencia libre de enfermedad (DFS). Modelo de regresión de Cox.
- Tabla 25: Mediana de supervivencia libre de enfermedad (DFS) para N positiva y N negativa detectada por USE y PET-TC en la reestadificación.
- Tabla 26: Análisis multivariante para factores de riesgo independientes para supervivencia global (OS). Regresión de Cox.

11 PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL

Publicación de la tesis doctoral en *Cancers*
 Factor de Impacto 5.2, Factor de Impacto 5-años 5.6. JCR category rank Q2: Oncology
 CiteScore category rank: Q1 Oncology, Q2 Cancer Research.



cancers



Article

Preoperative EUS vs. PET-CT Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy for Esophagogastric Cancer and Its Correlation with Survival

Victor Amezcua-Hernandez ¹, Rita Jimenez-Rosales ², Juan Gabriel Martínez-Cara ², Javier García-García ¹, Francisco Valverde Lopez ² and Eduardo Redondo-Cerezo ^{2,3,*} 

8

- ¹ Department of Oncology, “Virgen de las Nieves” University Hospital, 18014 Granada, Spain
² Department of Gastroenterology, “Virgen de las Nieves” University Hospital, 18014 Granada, Spain
³ Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.GRANADA), 18014 Granada, Spain
 * Correspondence: eredondo@gmail.com

Simple Summary: Endoscopic ultrasonography is commonly used for the initial staging of esophago-gastric adenocarcinoma. However, the preoperative staging after neoadjuvant therapy remains controversial, with PET-CT and endoscopic ultrasonography suggested but not universally applied. In this study, we examined a large series of gastric and esophago-gastric junction adenocarcinomas, where both procedures were performed as part of the initial staging and after preoperative chemotherapy. Our findings indicate that both EUS and PET-CT have limitations but can determine the stage of cancer and predict survival. Notably, the study showed that the assessment of lymph nodes using endoscopic ultrasonography and the evaluation of response to preoperative chemotherapy were predictive of survival, underscoring the importance of this procedure as an additional tool for staging in this particular setting.



Citation: Amezcua-Hernandez, V.; Jimenez-Rosales, R.; Martínez-Cara, J.G.; García-García, J.; Valverde Lopez, F.; Redondo-Cerezo, E. Preoperative EUS vs. PET-CT Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy for Esophagogastric Cancer and Its Correlation with Survival. *Cancers* **2023**, *15*, 2941. <https://doi.org/10.3390/cancers15112941>

Academic Editor: Iñakiñ Etxemund Kim

Received: 22 March 2023

Revised: 22 May 2023

Accepted: 24 May 2023

Published: 27 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract Background: The objective of our study was to investigate whether Endoscopic Ultrasonography (EUS) and Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) restaging can predict survival in upper gastrointestinal tract adenocarcinomas and to assess their accuracy when compared to pathology. Methods: We conducted a retrospective study on all patients who underwent EUS for staging of gastric or esophago-gastric junction adenocarcinoma between 2010 and 2021. EUS and PET-CT were performed, and preoperative TNM restaging was conducted using both procedures within 21 days prior to surgery. Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated. Results: A total of 185 patients (74.7% male) were included in the study. The accuracy of EUS for distinguishing between T1-T2 and T3-T4 tumors after neoadjuvant therapy was 66.7% (95% CI: 50.3–77.8%), and for N staging, the accuracy was 70.8% (95% CI: 51.8–81.8%). Regarding PET-CT, the accuracy for N positivity was 60.4% (95% CI: 46.3–73%). Kaplan–Meier analysis revealed a significant correlation between positive lymph nodes on restaging EUS and PET-CT with DFS. Multivariate Cox regression analysis identified N restaging with EUS and PET-CT, as well as the Charlson comorbidity index, as correlated factors with DFS. Positive lymph nodes on EUS and PET-CT were predictors of OS. In multivariate Cox regression analysis, the independent risk factors for OS were found to be the Charlson comorbidity index, T response by EUS, and male sex. Conclusion: Both EUS and PET-CT are valuable tools for determining the preoperative stage of esophago-gastric cancer. Both techniques can predict survival, with preoperative N staging and response to neoadjuvant therapy assessed by EUS being the main predictors.

Keywords: esophagogastric junction adenocarcinoma; gastric adenocarcinoma; EUS; PET-CT; neoadjuvant therapy; prognosis

1. Introduction

Adenocarcinomas of the stomach (GC) and esophagogastric junction (AEG) (Types I-III according to the Sievert classification) [1] are among the gastrointestinal tumors with the highest mortality worldwide [2]. Accurate staging plays a crucial role in the treatment of gastric cancer patients, as prognosis is determined by tumor growth, including lymph node involvement and the extent of disease to neighboring organs [3]. Therefore, precise staging is essential prior to making any decisions regarding definitive treatment, as inaccuracies in staging have been shown to negatively impact patient outcomes [4].

However, there is a lack of data on the actual predictive ability of endoscopic ultrasonography (EUS) staging of esophageal and gastric adenocarcinomas in real-life settings. Comparisons with post-resection histology can vary due to different neoadjuvant therapy (NT) regimens, and pathologic inaccuracies may also exist.

Furthermore, while there is an ongoing debate regarding the role of EUS in tumor staging after neoadjuvant therapy, as it is not recommended by worldwide guidelines, some authors have recognized its value, and it is routinely performed in many centers [5,6].

Current guidelines for staging gastric, esophageal, and esophagogastric neoplasms are quite similar, recommending abdominal computed tomography (CT) with oral and intravenous contrast and considering Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) in cases of suspected metastatic disease. EUS is suggested for local assessment of esophageal layers and node involvement [7,8]. However, depending on availability, PET-CT with oral and intravenous contrast may be sufficient for comprehensive restaging of these cancers, reducing the need for additional diagnostic procedures and improving the detection of metastatic disease.

Considering the controversy surrounding the role of EUS in restaging esophageal and gastric adenocarcinoma, the objective of our retrospective study was to evaluate survival outcomes based on T and N changes after neoadjuvant therapy, as assessed by EUS and PET-CT. As secondary endpoints, we analyzed the accuracy of EUS and PET-CT compared to pathological results, as well as the key factors in the pretreatment workup that are associated with survival in these patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This retrospective single-center study utilized a prospectively collected database of patients who underwent EUS for cancer staging between January 2010 and January 2021. The inclusion criteria consisted of patients who underwent surgical resection and were diagnosed with gastric or esophagogastric adenocarcinoma. Patients who had undergone endoscopic mucosal resection (EMR), had widespread metastatic disease, were unfit for surgery or neoadjuvant therapy, or did not undergo a complete staging workup were excluded. The patients underwent an initial baseline assessment followed by preoperative TNM staging using EUS and PET-CT, performed two weeks after completing neoadjuvant chemotherapy and within 21 days prior to the surgical treatment, in accordance with the guidelines of the National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®], Plymouth Meeting, PA, USA) [7,8]. The neoadjuvant therapy primarily consisted of ECF (epirubicin, cisplatin, and fluorouracil), FLOT-4 (fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel), or EOX (epirubicin, capecitabine, and oxaliplatin) schedules.

2.2. Data Collection

We collected comprehensive information on patients' general demographic features, tumor characteristics, and pre-existing conditions, including comorbidities and Charlson and ECOG scores. Staging results obtained from both EUS and PET-CT before and after neoadjuvant therapy was recorded. Surgical procedures and types of lymphadenectomy performed were documented. Pathologic results after surgery, including tumor stage and lymph node involvement, were noted. Additionally, information on the type and location

of recurrences as well as patient mortality was collected (see Table 1). EUS was only performed if there was no metastatic disease.

Table 1. Patients' general characteristics.

Parameter	n	%
Age (median, Years)	67	
Gender		
Male	139	62.5
Female	46	21.4
Localization		
Distal esophagus	15	8.1
Gastroesophageal junction	41	22
Upper stomach	129	69.4
Grading		
G1	9	4.9
G2	104	56.5
G3	71	38.6
Lauren's classification		
Intestinal	97	52.4
Mixed	15	8.3
Diffuse	73	39.3
Staging		
Depth of invasion (EUS)		
T1	2	1.1
T2	8	4.5
T3	54	30.2
T4	117	63.4
Node detected (EUS)		
N0	49	28.7
N1	48	28.1
N2	55	32.2
N3	19	11.1
Node detected (PET-CT)		
N (+)	58	38.2
N (−)	94	61.8
Re staging		
Depth of invasion		
T1	1	0.54%
T2	44	23.91
T3	65	35.4
T4	74	40
Node detected (EUS)		
N0	96	52
N1	43	23.2
N2	43	23.2
N3	2	1.4
Node detected (PET-CT)		
N (+)	49	26.7
N (−)	136	73.3
Histopathologic T category (ypT)		
ypT0	20	11.4
ypT1	15	7.9
ypT2	29	15.8
ypT3	80	43
ypT4	41	21.9
Histopathologic N category (ypN)		
ypN0	96	51.8
ypN1	41	21.9
ypN2	27	14.9
ypN3	21	11.4

EUS response to neoadjuvant therapy was objectively determined based on the T and N staging before and after treatment. Responses were classified as either “response” (indicating a response in either T or N stage with stability or response in the other), “stable disease” (no change in T and N stage before and after therapy), or “progression” (progression in either T or N stage or both).

We also included PEC-CT staging and at least N and M classification. Survival information was obtained from electronic medical charts and supplemented with telephone calls if necessary. The regional electronic medical system integrates information from hospital and primary care settings, allowing for comprehensive patient tracking and close follow-up. When patients did not die while admitted to hospital, information regarding patient deaths was obtained from family physicians records on the system and death certificates. In cases of unclear information, direct contact was made with patients or their household relatives via telephone calls. The only patients lost to follow-up were those who had died.

2.3. EUS Staging

EUS procedures were conducted by two highly experienced endoscopists, E.R.-C. and J.G.M.-C., who had 7 and 5 years of EUS experience at the beginning of the study, respectively. Both endoscopists performed more than 350 procedures per year. The procedures were performed under nurse-based propofol sedation using a radial EUS probe (Olympus, GF-UCT 165-A15, Olympus, Tokyo, Japan). EUS examinations were carried out before and after neoadjuvant treatment. A systematic and comprehensive evaluation of the gastrointestinal tract was performed during each EUS procedure. The examination was initiated in the descending portion of the duodenum, with particular attention given to the aorto-caval region, except in patients with gastric outlet obstruction. Stomach inspection was typically conducted during endoscope retrieval, following instillation of water and with the assistance of a balloon in the transducer tip. Every structure and lymph node was carefully studied, including the mediastinal and upper abdominal lymph nodes. Local tumor infiltration was assessed using the five-layer structure of the gastric wall. The N stage assessment in EUS was based on the number of metastatic perigastric lymph nodes. Lymph node metastasis was determined based on the presence of two or more of the following criteria: size greater than 5 mm, round shape, hypoechoic pattern, and smooth border. A comprehensive examination of the pancreas, hepatic hilum, stomach, and mediastinum was performed in every case. Fine needle aspiration or biopsies were not routinely performed. Instead, lymph nodes were considered positive if they exhibited previously described suspicious characteristics (hypoechoic, sharply demarcated borders, or rounded contour) and had a diameter of more than 0.5 cm [9–11]. This practice is commonly followed in different settings due to the difficulty of sampling lymph nodes without puncturing the main tumor, thus providing additional information only in a few cases. Staging was performed according to the TNM classification in every EUS case.

2.4. PET-CT Staging

All patients underwent a minimum fasting period of 4 h prior to the FDG-PET-CT study. Before the administration of FDG, the blood glucose concentration was measured, and the study proceeded only if the glucose concentration was below 200 mg/dL. All FDG-PET-CT imaging was performed using a hybrid PET-CT scanner (Biograph LSO 2; Siemens Medical Solutions, Malvern, PA, USA). The CT component of the PET-CT studies was conducted without the administration of an intravenous contrast agent. CT images with 5 mm slices were acquired from the base of the skull through the proximal thighs using 130 kVp and 110 mA. Emission PET-CT images were obtained over the same anatomical range starting 45 to 60 min after the administration of 555 to 740 MBq FDG (15 to 20 mCi FDG), with imaging times ranging from 2 to 4 min per bed position, depending on patient weight. PET-CT images were carefully reviewed to identify abnormal FDG uptake at the primary tumor site, lymph node regions, and distant sites. In the PET-CT

scans, the presence of metastases, celiac lymph node involvement, other affected lymph chains, and maximum standardized uptake value (SUV_{max}) before and after neoadjuvant treatment were recorded. The FDG PET-CT scans were primarily directed towards N and M staging, while T staging was determined by EUS. Lymph nodes were considered positive for metastasis when there was 18F-FDG uptake higher than that in the liver. Other factors such as lymph node short axis and SUV_{max} were also considered when studying PET/CT N staging.

2.5. Follow Up

All patients were closely monitored during the follow-up period. They underwent imaging evaluations using CT scan or PET-CT, as well as regular clinical assessments every 3 months for a duration of three years and then every 6 months thereafter. The objective of these evaluations was to detect any signs of tumor relapse and assess the type of relapse. Additionally, the occurrence of death was recorded. Overall survival was calculated from the time of diagnosis to the time of death. In cases where patients were lost to follow-up, we were able to access and review their primary care charts through the integrated clinical charts of the healthcare service. This ensured that we could gather as much information as possible, even for patients who were not actively participating in the follow-up.

2.6. Outcomes

The main outcome of the study was to assess disease-specific survival in different T and N restaging groups as determined by EUS and PET-CT, comparing them with the histological reports. For EUS staging, a subgroup analysis was conducted to compare T1-T2 tumors with T3-T4 tumors. This comparison was based on the fact that current guidelines recommend neoadjuvant therapy for T3-T4 tumors, indicating a more advanced stage of the disease [7,8].

A secondary outcome of the study was to evaluate the presence of small amounts of ascites, which may not be detectable by MDCT and PET-CT, during the initial EUS examination. The influence of ascites on survival was investigated as an indicator of an extended disease.

2.7. Statistical Analysis

The statistical analysis included univariate analysis using the Chi-square test to assess the accuracy of EUS and PET-CT staging compared to the pathological results. Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were analyzed using Kaplan–Meier survival curves. Cox regression analysis was employed to control for confounding factors such as patients' previous conditions and assess their influence on survival.

The statistical analysis was conducted using SPSS 25 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

2.8. Ethics

This retrospective analysis was conducted on a prospectively collected database, which had received approval from the institution's Human Research Committee in 2011 (Comité provincial de ética de Granada. Approval code: GR2011.23. Date: 22 February 2011). Prior to the procedures, all patients provided informed consent for the treatment and inclusion of their data in the study database. The study was conducted in compliance with the ethical standards outlined by the committee on human experimentation at both the institutional and national levels. Furthermore, the study adhered to the principles set forth in the Helsinki Declaration of 1964 and subsequent revisions.

3. Results

One-hundred and eighty-five patients with gastric or esophago-gastric adenocarcinoma submitted for EUS staging were included, of which 139 were male. Mean age was 66.7 years (range 25–89 years). Their main symptom was dysphagia (31.7%), followed by

hematemesis (22%), constitutional syndrome (16.1%), and abdominal or chest pain (15.6%) (See Table 1). Median follow up was 23 months (range 7.5–130 months)

3.1. Tumor Characteristics

Most of the tumors were gastric adenocarcinoma (69.4%), located in the gastric body (40.3%), antrum (25.3%), and esophagogastric junction (33.4%). Endoscopically, we found a significant stenosis in 32.8%. EUS TNM staging and restaging is depicted in Table 1. Small quantities of ascites, undetected by other imaging methods, were found in 28 patients (16.2%). PET-CT found positive lymph nodes in 38.2% of patients, whereas EUS found positive lymph nodes in 71.3% on the initial staging. After neoadjuvant therapy, EUS response was observed in 54% of patients. The mean SUVmax value on PET-CT imaging for the primary tumor prior to chemotherapy showed a significant decrease after the treatment (9.96 ± 6.6 vs. 6.7 ± 4.6 ; $p < 0.0001$). We found metastatic spread on PET-CT in 12% of patients on baseline assessment and in 15% after preoperative therapy.

3.2. Neoadjuvant Therapy

All patients included in the study underwent perioperative chemotherapy with established standard treatment regimens prior to surgery. None of the patients received radiotherapy as it is typically reserved for adjuvant therapy in high-risk patients who did not undergo neoadjuvant or perioperative therapy. The main chemotherapy regimen administered to the patients was ECF, which was given to 56% of the patients. The FLOT 4 regimen was administered to 30% of the patients, while the remaining 14% received the EOX regimen. Refusal of chemotherapy was considered an exclusion criterion.

3.3. Surgical Treatment

Among the patients who received surgical treatment, 40.9% underwent total gastrectomy; 34.9% underwent transhiatal esophagectomy, and 24.2% underwent partial gastrectomy.

3.4. Accuracy of EUS and PET-CT in Restaging

EUS overall accuracy for the distinction of T1–T2 vs. T3–T4 tumors after neoadjuvant therapy was 66.7% (95% CI 50.3–77.8%; kappa: 0.17). When considering the presence of positive lymph nodes, EUS showed an accuracy of 70.8% (95% CI: 51.8–81.8%; kappa 0.39) (Figure 1).

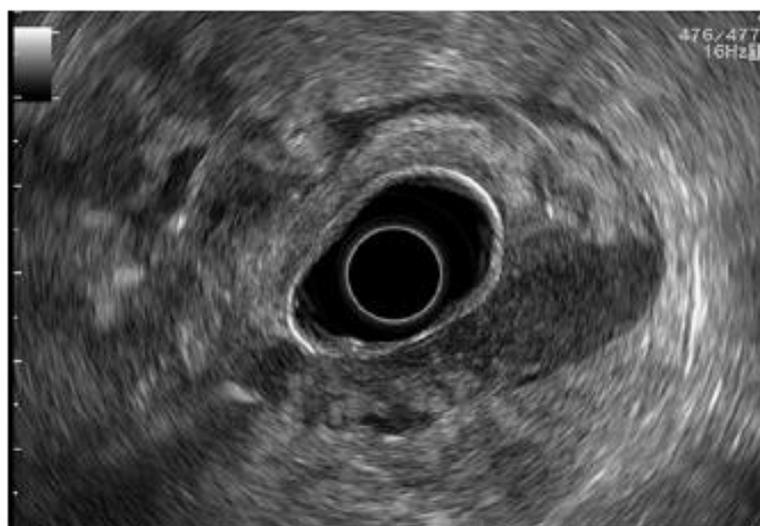


Figure 1. EUS staging. Siewert III adenocarcinoma with a small quantity of perigastric ascites.

Accuracy for T1 was 92.4% (95% CI: 87.7–95.4%) accuracy for T2 was 70.4% (95% CI 63.3–76.6%); accuracy for T3 was 54.2% (95% CI: 46.9–63.3%); accuracy for T4 was 72.6% (95% CI: 65.7–78.6%). Regarding N stage accuracy, for N0 it was 71.4% (95% CI: 64.5–77.4%); for N1 it was 72.4% (95% CI: 65.6–78.4%); for N2 it was 83.2% (95% CI: 77.2–87.9%), and for N3 it was 94% (95% CI: 89.7–96.6%). The main tendency when mistaking T staging was over-staging; by contrast, except for N0 tumors, the main tendency in N staging when EUS was not accurate was a down-staging.

Regarding PET-CT, we found that N positivity showed an overall accuracy of 60.4% (95% CI: 46.3–73%, kappa 0.16). No correlation was found between SUVmax in the tumor and histological stage (Figure 2).

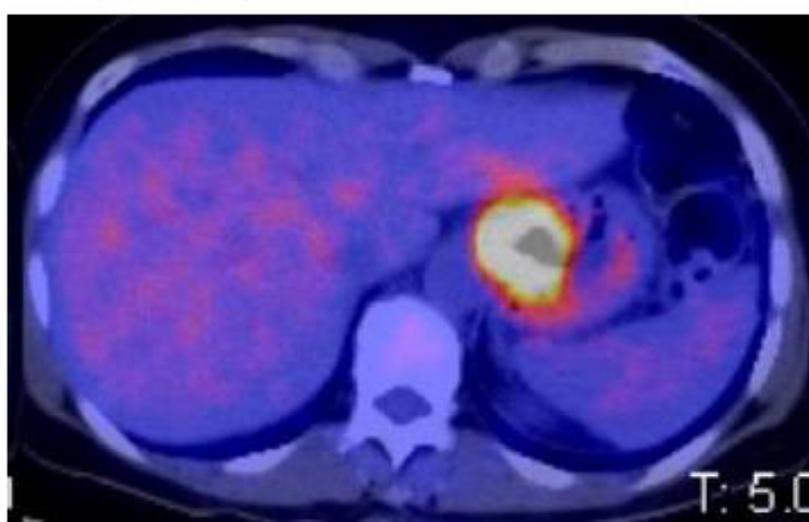


Figure 2. PET-CT: Siewert III adenocarcinoma

Sensitivities, specificities, and positive and negative predictive values are shown in Table 2.

Table 2. Malignant lymph nodes detection in restaging.

	EUS	PET-CT
	% [95% CI]	% [95% CI]
Sensitivity	60 [38.7–78.1]	27.3 [13.2–48.2]
Specificity	78.6 [60.5–89.8]	88.5 [71–96]
PPV	73.3 [55.6–85.8]	59.0 [43.4–72.9]
NPV	66.7 [43.7–83.7]	66.7 [35.4–87.9]
Accuracy	70.8 [1.54–19.6]	60.4 [46.3–73]

3.5. Survival Analysis

Mean overall survival (OS) was 45 months (95% CI: 38–55 months) with a 5 year survival rate of 25.7%. The median disease-free survival (DFS) was 38 months (95% CI: 32–44 months). Seventy-eight patients suffered metastatic recurrence (45,6%), and twelve a local recurrence (7%). The most common metastatic site was the peritoneum, followed by the liver.

3.6. Disease-Free Survival

In the Kaplan–Meier analysis, we observed a significant correlation between positive lymph nodes in preoperative EUS (yUN) and restaging PET-CT with disease-free survival (DFS) (Figures 3 and 4).

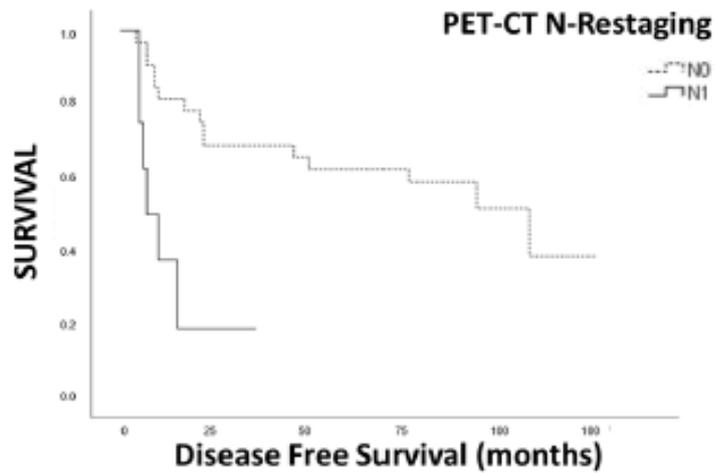


Figure 3. Survival analysis N positive vs. N negative EUS restaging.

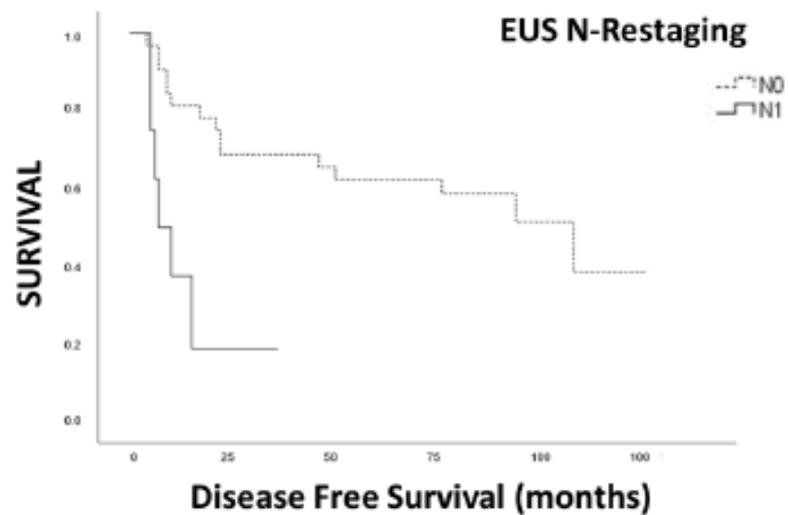


Figure 4. Survival analysis N positive vs. N negative PET-CT restaging.

Furthermore, the pathologic T stage, even when grouped in T1–T2 vs. T3–T4, did not reach significant differences in DFS. In multivariate COX regression analysis, we found that N restaging with EUS and PET-CT was significantly correlated with DFS, as well as the Charlson comorbidity score (Table 3).

Table 3. Survival analysis for DFS.

	<i>n</i>	Median (CI 95%) (Months)	<i>p</i>
EUS restaging			
N+	98	22 (15.47–28.53)	0.001
N0	72	108 (26.34–189.65)	
PET-CT restaging			
N+	34	13.69 (5.25–22.11)	0.001
N0	136	79.13 (61.44–96.81)	

3.7. Overall Survival

EUS restaging of positive lymph nodes was also a predictor for OS, as well as PET-CT positive nodes. As with DFS, positive nodes found in the pathologic analysis were also related to OS. The pathologic T stage behaved similarly with OS as with DFS, with no significant differences even when grouped in T0-T2 stages vs. T3-T4 stages. In the multivariate Cox regression analysis—only Charlson Score, the T response by EUS and male sex were independent risks factors for OS (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis.

Disease Free Survival (DFS)			
	Hazard Ratio	95% CI	<i>p</i>
Age	0.95	0.89–1.01	0.12
Sex	0.768	0.20–2.93	0.69
Charlson	2.51	1.25–5.04	0.009
N+ restaging PET-CT	20.91	3.39–129.08	0.001
N+ restaging EUS	4.37	1.09–17.54	0.037
N+ pathology	4.68	0.92–23.91	0.063
Overall Survival (OS)			
	Hazard Ratio	95% CI	<i>p</i>
Age	1.004	0.93–1.08	0.29
Sex (female)	0.24	1.09–3.09	0.12
Charlson	1.83	1.21–6.57	0.023
N response to NT on EUS	3.02	0.88–11.62	0.145
T response to NT on EUS	0.09	0.02–0.46	0.004
N+ restaging EUS	0.85	0.22–3.21	0.44
N+ restaging PET-CT	0.34	0.08–1.40	0.20
N+ pathology	10.72	1.56–77.77	0.016
Low volumen ascites	1.374	0.51–3.68	0.9

No differences were found either in OS or in DFS between the different chemotherapy schemes. No significant differences were observed in EUS or PET-CT prediction ability between them.

As an independent analysis, but closely related to T staging, the finding of small pools of perigastric ascites was closely related with overall survival, with significantly longer survival for patients without those small ascites pools (Figure 5). However, it was not significant as an independent predictor for survival in the Cox regression analysis.

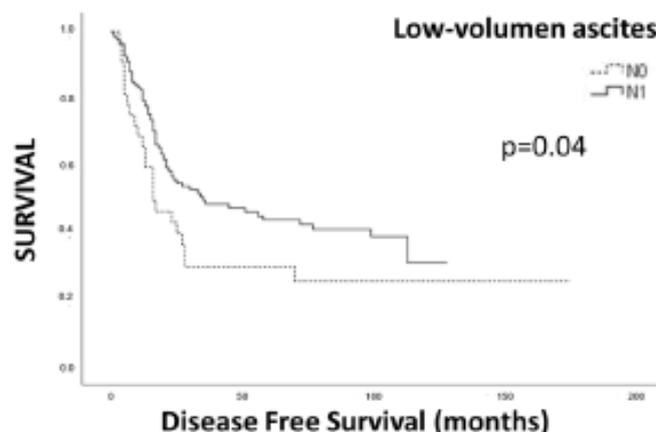


Figure 5. Survival analysis for low volume ascites.

4. Discussion

Restaging using EUS remains a topic of debate in upper GI tract cancers and is not currently included in the institutional guidelines followed by most oncologists for post-neoadjuvant therapy work-up [7,8]. However, several research papers have demonstrated the potential of EUS in restaging these patients [6,12–15]. In this study, we conducted a comprehensive evaluation of the restaging accuracy of both EUS and PET-CT, as well as their predictive ability for patient survival. Our results indicate that neither of these diagnostic procedures are perfectly accurate for restaging, but contrary to previous assumptions, EUS is at least as accurate as PET-CT in preoperative staging. Furthermore, we observed a correlation between EUS and PET-CT restaging and disease-free survival, a finding that was consistent when examining overall survival, as expected. Similar findings have been reported in previous smaller studies that did not specifically differentiate between preoperative EUS N and T evaluation and did not include PET-CT [6,16,17].

Neoadjuvant chemotherapy has been shown to improve surgical outcomes in patients with gastric and esophagogastric junction adenocarcinomas [18]. In real-world clinical practice, the availability of reliable tools for preoperative evaluation is crucial. These tools should provide valuable information for clinical decision-making and be capable of predicting survival outcomes. However, a CT scan alone has not demonstrated reliable accuracy in evaluating tumor response to chemotherapy [19]. Therefore, a multimodal approach incorporating multiple diagnostic tools is warranted. In fact, down-staging following neoadjuvant treatment has been recognized as a strong independent predictor of survival, even after adjusting for factors such as patient age, tumor grade, pre-treatment stage, lymphovascular invasion, resection margin status, and surgical resection type [20].

Our findings revealed that the accuracy of EUS following neoadjuvant therapy was 66.3% for differentiating between T1-T2 and T3-T4 tumors, with the lowest accuracy observed for T3 tumors (54.2%). In terms of N staging, we achieved over 70% accuracy across all stages. While these results are not excellent, they demonstrate similar precision to previous studies. The sensitivity /specificity for N staging was 60%/78.6% for EUS and 27.3%/ 88.5% for PET-CT, with EUS performing better in N restaging [6,21]. In our clinical practice, fine-needle aspiration (FNA) for lymph node sampling is rarely performed. This is mainly due to the difficulty of performing FNA without piercing the primary tumor and, in other cases, because the cytology results would not significantly alter the overall disease management and treatment plan. Nonetheless, EUS exhibited superior performance compared to PET-CT in N staging.

EUS T staging demonstrated accuracies ranging from 54% to 72% but did not have a significant predictive value for survival. However, evidence of response on EUS after

neoadjuvant therapy was identified as an independent risk factor for OS. It is important to note that the challenges associated with tumor restaging, such as inflammatory response and layer artifacts induced by tumor necrosis, make EUS suboptimal for this purpose. Previous studies have indicated that changes in layer structure, which are crucial for initial staging, play a lesser role in restaging, where tumor size becomes the primary objective measure associated with pathological response [17,22]. In our clinical practice, a reduction in tumor maximal thickness, improvement of a previous stenosis, and the subjective impression of the endoscopist are considered the best predictors of response and are considered accordingly.

Although EUS has shown only moderate accuracy for T staging after neoadjuvant therapy, N staging on EUS has demonstrated its predictive value for survival, with T staging identified as an independent risk factor for OS. The importance of N staging as a major prognostic factor for survival has been previously recognized, and our EUS and PET-CT series align with these findings [23]. To enhance the ability of EUS for T staging, further strategies are required to address any uncertainties surrounding the broader implementation of this procedure in the perioperative workup of these patients.

In our study, we identified small perigastric ascites pools, measuring less than 1 cm in diameter, in 16% of patients. The endoscopist evaluated these pools as indicative of T4a disease, suggesting infiltration of the visceral peritoneum by the tumor [24,25]. Interestingly, we found significant differences in survival between patients who lacked these small ascites pools and those who had them. These low-volume ascites pools, which often go unnoticed on imaging modalities such as a CT scan, PET-CT, and even laparoscopy, have an important impact on predicting patients' survival. They signify the presence of advanced disease, as previously described in the initial staging [26], but their significance in restaging has not been widely recognized before.

Our overall survival results may appear disappointing when compared to certain studies, as they are nearly half of the reported figures in some papers [6]. However, they are more consistent with the findings of other studies [27]. This discrepancy can be attributed to the relatively advanced stage of disease at the time of diagnosis in our series, with a majority of patients presenting with T4 stage tumors. Despite this, the surgical outcomes were favorable, with a high proportion of patients achieving R0 resections. It is important to note that 70% of patients diagnosed with an esophagogastric tumor underwent surgical treatment, indicating the potential effectiveness of surgery in our patient population.

Our study has several limitations that should be acknowledged. Firstly, it is a retrospective analysis conducted at a single center, which may introduce inherent biases despite the prospective collection of data. A dedicated prospective study involving multiple centers could provide more robust evidence. However, the advantage of our study lies in the uniformity of EUS performance, as it was conducted by only two highly experienced endosonographers. Secondly, patients with metastatic disease were excluded from undergoing EUS evaluation. This selection criteria may have led to the inclusion of patients with less advanced disease. However, we aimed to reflect real-life clinical practice and adhere to the standard management protocols followed in our center.

5. Conclusions

In conclusion, despite their limitations, EUS and PET-CT remain valuable tools in the preoperative evaluation of gastro-esophageal adenocarcinoma. While their accuracy may not be perfect, they provide important information that aids in clinical decision-making. PET-CT can complement EUS information in the detection of distant disease and peritoneal involvement, confirmation of malignancy of incidental findings on examination (i.e., ascites lakes), and confirmation of malignancy of suspicious lymph nodes detected on EUS. It can also increase the cost-effectiveness of cytology during the endoscopic procedure, directing efforts to the lymph nodes with the highest uptake of radiotracer, therefore more profitable, and can be used in pre-surgical planning. However, it is worth noting that emerging technologies such as gallium 68 (⁶⁸Ga)-labeled fibroblast-activation protein inhibitors

(FAPs) or PET-MRI hold promise for potentially improving the diagnostic accuracy in the future. Further research and advancements in imaging modalities are needed to enhance the precision of preoperative staging and ultimately improve patient outcomes in this challenging disease.

Author Contributions: E.R.-C. and V.A.-H. designed the study, E.R.-C. and J.G.M.-C. performed EUS. E.R.-C. performed the statistical analysis and wrote the paper. R.J.-R. and E.V.L. edited the manuscript and managed patients. V.A.-H. and J.G.-G. built the database and followed patients in the Oncology department. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This is a retrospective analysis on a prospectively collected database, that had been approved by the institution's Human Research Committee in 2011 (Comité provincial de ética de Granada, Approval code: GR2011.23. Date: 22 February 2011). All procedures were in accordance with the ethical standards of the committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964 and later versions.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Full study protocol can be requested from the corresponding author. Dataset should be shared as reasonably requested.

Acknowledgments: This work is part of Victor Amezcua-Hernandez PhD thesis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Siewert, J.R.; Stein, H.J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br. J. Surg.* **1998**, *85*, 1457–1459. [CrossRef]
2. Torre, L.A.; Siegel, R.L.; Ward, E.M.; Jemal, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2016**, *25*, 16–27. [CrossRef]
3. Marrelli, D.; Polom, K.; de Manzoni, G.; Morgagni, P.; Baiocchi, G.L.; Roviello, F. Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going? *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*, 7954–7969. [CrossRef]
4. Ju, M.R.; Karalis, J.D.; Blackwell, J.M.; Mansour, J.C.; Polanco, P.M.; Augustine, M.; Yopp, A.C.; Zeh, H.J., 3rd; Wang, S.C.; Porembka, M.R. Inaccurate Clinical Stage Is Common for Gastric Adenocarcinoma and Is Associated with Undertreatment and Worse Outcomes. *Ann. Surg. Oncol.* **2021**, *28*, 2831–2843. [CrossRef]
5. Dumoncaeu, J.M.; Polkowski, M.; Larghi, A.; Vilmann, P.; Giovannini, M.; Frossard, J.L.; Heresbach, D.; Pujol, B.; Fernandez-Esparrach, G.; Vazquez-Sequeiros, E.; et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* **2011**, *43*, 897–912. [CrossRef]
6. Hoibian, S.; Giovannini, M.; Autret, A.; Pesenti, C.; Bories, E.; Ratone, J.P.; Dabel, Y.; Dermeche, S.; Meillaud, H.; Guirmand, J.; et al. Preoperative EUS evaluation of the response to neoadjuvant therapy for gastric and esophagogastric junction cancer is correlated with survival: A single retrospective study of 97 patients. *Endosc. Ultrasound* **2021**, *10*, 103–110. [CrossRef]
7. NCCN. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2021). Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (accessed on 1 May 2021).
8. NCCN. Gastric Cancer (Version 2.2021). Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (accessed on 1 May 2021).
9. de Gouw, D.; Klarenbeek, B.R.; Driessen, M.; Bouwense, S.A.W.; van Workum, F.; Futterer, J.J.; Rovers, M.M.; Ten Broek, R.P.G.; Rosman, C. Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Thorac. Oncol.* **2019**, *14*, 1156–1171. [CrossRef]
10. Catalano, M.F.; Sivak, M.V., Jr.; Rice, T.; Gragg, L.A.; Van Dam, J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest. Endosc.* **1994**, *40*, 442–446. [CrossRef]
11. Faige, D.O. EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy. *Gastrointest. Endosc.* **2001**, *53*, 593–598. [CrossRef]
12. van der Bogt, R.D.; van der Wilk, B.J.; Poley, J.W.; Krishnadath, K.K.; Schoon, E.J.; Oostenbrug, L.E.; Siersema, P.D.; Vleggaar, E.P.; Bruno, M.J.; Biermann, K.; et al. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration for the detection of residual nodal disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Endoscopy* **2020**, *52*, 186–192. [CrossRef]
13. Redondo-Cerezo, E.; Martínez-Cara, J.G.; Jimenez-Rosales, R.; Valverde-Lopez, E.; Caballero-Mateos, A.; Jerez-Puente, P.; Ariza-Fernandez, J.L.; Ubeda-Munoz, M.; Lopez-de-Hierro, M.; de Teresa, J. Endoscopic ultrasound in gastric cancer staging before and after neoadjuvant chemotherapy. A comparison with PET-CT in a clinical series. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2017**, *5*, 641–647. [CrossRef]

14. Mesenas, S.; Vu, C.; McStay, M.; Forshaw, M.; Doig, L.; Mason, R.; Boyle, N.; Meenan, J. A large series, resection controlled study to assess the value of radial EUS in restaging gastroesophageal cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Dts. Esophagus* **2008**, *21*, 37–42. [\[CrossRef\]](#)
15. Guo, T.; Yao, F.; Yang, A.M.; Li, X.Y.; Zhong, D.R.; Wu, D.S.; Wu, X.; Lu, X.H. Endoscopic ultrasound in restaging and predicting pathological response for advanced gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *ASB Pac. J. Clin. Oncol.* **2014**, *10*, e28–e32. [\[CrossRef\]](#)
16. Misra, S.; Choi, M.; Livingstone, A.S.; Franceschi, D. The role of endoscopic ultrasound in assessing tumor response and staging after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Surg. Endosc.* **2012**, *26*, 518–522. [\[CrossRef\]](#)
17. Bohle, W.; Zachmann, R.; Zoller, W.G. Sequential endoscopic ultrasound identifies predictive variables for relapse-free follow-up after neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Scand. J. Gastroenterol.* **2017**, *52*, 754–761. [\[CrossRef\]](#)
18. Cunningham, D.; Allum, W.H.; Stenning, S.P.; Thompson, J.N.; Van de Velde, C.J.; Nicolson, M.; Scarffe, J.H.; Lofts, F.J.; Falk, S.J.; Iveson, T.J.; et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 11–20. [\[CrossRef\]](#)
19. Xu, X.; Zheng, G.; Zhang, T.; Zhao, Y.; Zheng, Z. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2019**, *84*, 635–646. [\[CrossRef\]](#)
20. Davies, A.R.; Gossage, J.A.; Zylstra, J.; Mattsson, E.; Lagergren, J.; Maisey, N.; Smyth, E.C.; Cunningham, D.; Allum, W.H.; Mason, R.C. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 2983–2990. [\[CrossRef\]](#)
21. Lopci, E.; Kauppi, J.; Lugaresi, M.; Mattioli, B.; Daddi, N.; Fortunato, F.; Rasanen, J.; Mattioli, S. Siewert type I and II oesophageal adenocarcinoma: Sensitivity/specificity of computed tomography, positron emission tomography and endoscopic ultrasound for assessment of lymph node metastases in groups of thoracic and abdominal lymph node stations. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2019**, *28*, 518–525. [\[CrossRef\]](#)
22. Swisher, S.G.; Maish, M.; Erasmus, J.J.; Correa, A.M.; Ajani, J.A.; Bresalier, R.; Komaki, R.; Macapinlac, H.; Munden, R.F.; Putnam, J.B.; et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac. Surg.* **2004**, *78*, 1152–1160; discussion 1152–1160. [\[CrossRef\]](#)
23. Schwameis, K.; Zehetner, J.; Hagen, J.A.; Oh, D.S.; Worrell, S.G.; Rona, K.; Cheng, N.; Samaan, J.; Green, K.M.; Lipham, J.C. Esophageal adenocarcinoma stage III: Survival based on pathological response to neoadjuvant treatment. *Surg. Oncol.* **2017**, *26*, 522–526. [\[CrossRef\]](#)
24. Sultan, J.; Robinson, S.; Hayes, N.; Griffin, S.M.; Richardson, D.L.; Preston, S.R. Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer. *Br. J. Surg.* **2008**, *95*, 1127–1130. [\[CrossRef\]](#)
25. Lee, Y.T.; Ng, E.K.; Hung, L.C.; Chung, S.C.; Ching, J.Y.; Chan, W.Y.; Chu, W.C.; Sung, J.J. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* **2005**, *54*, 1541–1545. [\[CrossRef\]](#)
26. Chen, C.H.; Yang, C.C.; Yeh, Y.H. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: The prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J. Clin. Gastroenterol.* **2002**, *35*, 321–327. [\[CrossRef\]](#)
27. Al-Batran, S.E.; Homann, N.; Pauligk, C.; Goetze, T.O.; Meiler, J.; Kasper, S.; Kopp, H.G.; Mayer, F.; Haag, G.M.; Luley, K.; et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* **2019**, *393*, 1948–1957. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Título: FINDINGS AND SURVIVAL COMPARISON OF EUS AND PET-TC RESTAGING APPLIED TO ESOPHAGEAL AND GASTRIC ADENOCARCINOMAS

Modalidad: Comunicación a congreso. e-Poster presentation – 1401P

Presentador: Víctor Amezcua Hernández

Autores: Víctor Amezcua-Hernández, Kevin D, Juan Gabriel Martínez-Cara, Rita Jiménez-Rosales, Francisco Valverde-López, Javier García-García & Eduardo Redondo-Cerezo.

Congreso: European Society Medical Oncology Congress 2021

Fecha: 6-21 September 2021.

OncologyPRO > Meeting Resources > ESMO Congress 2021

ePoster Display

1401P - Findings and survival comparison of EUS and PET-TC restaging applied to esophageal and gastric adenocarcinomas

Date

16 Sep 2021

Session

ePoster Display

Topics

Staging Procedures

Tumour Site

Oesophageal Cancer; Gastric Cancer

Presenters

Victor Amezcua Hernandez

Citation

Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1040-S1075.
10.1016/annonc/annonc708

Authors

V. Amezcua Hernandez¹, K. Doello González¹, J.G. Martínez-Cara², R. Jiménez-Rosales², F. Valverde-López², J.A. García-García³, E. Redondo-Cerezo²

Author affiliations

¹ Dept. Medical Oncology, Universidad de Granada - Facultad Medicina, 18016 - Granada/ES

² Gastroenterology, Hospital Virgen de las Nieves, 18014 - Granada/ES

³ Medical Oncology, Hospital Virgen de las Nieves, 18014 - Granada/ES

[Less](#)

Título: AS-UEG-2021-01807 "EUS AND PET-CT RESTAGING FOR ESOPHAGEAL AND GASTRIC ADENOCARCINOMA.COMPARED PERFORMANCE AND SURVIVAL PREDICTION.

Modalidad: Comunicación a congreso. e-Poster presentation - P1022

Presentador: Eduardo Redondo Cerezo

Autores: V. Amezcua, J.G. Martínez-Cara, R. Jiménez-Rosales, F. Valverde López, J.A. Garcia 1, E. Redondo-Cerezo.

Congreso: United European Gastroenterology (UEG-Week) 2021

Fecha: Octubre 3-5, 2021

P1021

WST SUCTION TECHNIQUE: THE CORNERSTONE OF EUS-GUIDED SAMPLING OF SOLID LESIONS?

L. Marques de Sá¹, P. Pimentel-Nunes², P. Monteiro³, L. Leça⁴, C. Lobo⁵, M. Dims-Ribeiro⁶, R.P. Bastos⁷
¹Instituto Português de Oncologia do Porto, Gastroenterology, Porto, Portugal; ²Oncology Portuguese Institute of Porto, Gastroenterology Department, Porto, Portugal; ³Oncology Portuguese Institute of Porto, Pathology, Porto, Portugal; ⁴Portuguese Oncology Institute of Porto, Gastroenterology, Porto, Portugal

Contact E-Mail Address: Inesmarquesds@gmail.com

Introduction: Although ESGE recommends either FNA or FNB needles in routine sampling of solid masses, EUS-FNB has the theoretical advantage of obtaining histological specimens. Moreover, ESGE suggests using suction for EUS-guided sampling with FNA needles. Few studies focused on the effect of suction techniques on EUS-FNB. Recently, the "wet suction" technique (WST) has been developed to enhance tissue acquisition in EUS-guided sampling with FNA. Studies have shown promising results of this technique in solid lesions by improving diagnostic yield, sample adequacy and quality. The use of WST with FNA and FNB needles has not been previously studied.

Aims & Methods: The primary aim of our study was to compare the diagnostic yield of 22G EUS-FNA and EUS-FNB needles using WST in solid lesions. Secondary aims were to compare the rate of cell block/core procurement, blood and gastrointestinal(GI) contamination of the samples. A prospective, comparative (1:1 allocation) study was conducted. Based on previous studies, we estimated a sample size of 124 lesions for type I error of 5% and power of 80% (2-sided equivalence).

Analysed variables were lesion location (subepithelial lesions(SE1), lymph nodes(L), pancreas, other) and size, sample adequacy, cytopathological diagnosis, blood contamination of the sample (minimal, moderate and significant), contamination with GI tract cells (absent, <50% or >50%) and availability of material for ancillary studies (immunocytochemistry, genetics). All punctures were performed without the use of rapid on-site evaluation.

Results: We included 124 solid masses (39% pancreatic lesions, 21% SE1, 21% L) with a median size of 30mm (IQR:20-40). There was no difference between EUS-FNA and EUS-FNB regarding location (p=0.307) and size of lesion (FNA:30 (IQR:18-35) vs FNB:35 (IQR:23-50); p=0.059). All lesions were punctured with 22G needles, 62 with FNA and 62 with FNB. The median number of passes was 3 (IQR:2-4) with no difference between groups (FNA:3 (IQR:2-3) vs FNB:3 (IQR:2-4), p=0.438).

We obtained a conclusive cytopathological diagnosis in 113 cases (diagnostic yield of 91% (CI95%:86-96)). The most frequent diagnosis were pancreatic adenocarcinoma (30%), gastrointestinal stromal tumor (12%), lymphadenitis (11%) and metastases (8%). Samples were considered adequate for cytologic evaluation in 89% (CI95%:83-95).

Only 5% of samples had significant contamination and only 8% had >50% of contamination with GI tract cells. No significant differences were found between EUS-FNA and EUS-FNB in terms of diagnostic yield (FNA-95% (CI95%:90-100) vs FNB-87% (CI95%:81-95), p=0.155) or sample adequacy (FNA-93% (CI95%:87-99) vs FNB-85% (CI95%:76-94), p=0.153); with no difference in subgroups analysis by lesion location. The number of passes did not influence the diagnostic yield (p=0.687) nor the sample adequacy (p=0.617).

No significant differences were found between EUS-FNA and EUS-FNB regarding blood contamination (significant: FNA-2% (CI95%:0-5) vs FNB-0% (CI95%:0-3), p=0.109) or contamination with GI tract cells (>50% FNA-5% (CI95%:0-10) vs FNB-11% (CI95%:3-18), p=0.460).

No significant differences were found between EUS-FNA and EUS-FNB in terms of rate of cell block/core procurement (FNA-83% (CI95%:74-93) vs FNB-86% (CI95%:77-94), p=0.661) and immunocytochemistry (FNA-17% (CI95%:6-31) vs FNB-81% (CI95%:71-90), p=0.787).

Conclusion: In our study, WST allowed similar diagnostic yield and sample adequacy between EUS-FNA and EUS-FNB. These results stress the importance of technique (tissue acquisition with WST) rather than the type of needle (FNA or FNB) in EUS-guided sampling of solid lesions.

Disclosure: Nothing to disclose.

P1022

EUS AND PET-CT RESTAGING FOR ESOPHAGEAL AND GASTRIC ADENOCARCINOMA.COMPARED PERFORMANCE AND SURVIVAL PREDICTION

V. Amezcua¹, J.G. Martínez-Cara², R. Jiménez-Rosales³, F. Valverde-López⁴, J.A. Garcia⁵, E. Redondo-Cerezo⁶
¹Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, Medical Oncology, Granada, Spain; ²Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, Gastroenterology, Granada, Spain

Contact E-Mail Address: eredondoc@gmail.com

Introduction: Esophageal and gastric adenocarcinomas have biological resemblances, and therapy could be considered similar. Whereas esophageal adenocarcinoma incidence is increasing, gastric adenocarcinoma share on total cancers is decreasing, but its absolute number is increasing. EUS is still considered a controversial restaging tool, due to the difficulties related to the detection of residual primary tumor from radiations of foci and fibrosis. This has lead clinicians to rely more on PET-CT or CT, and sometimes avoid EUS.

Aims & Methods: Our aim was to compare the accuracy of EUS and PET-CT in restaging esophageal and gastric adenocarcinomas.

Methods: We retrospectively analyzed a prospectively collected database of patients with gastric and esophageal adenocarcinoma. The database included all patients at the "Virgen de las Nieves" University Hospital who underwent a gastrectomy or esophagectomy after neoadjuvant therapy, between January 2010 and December 2019. Routine evaluation at our institution during this interval included a restaging EUS and PET-CT after completion of neoadjuvant therapy before surgical resection. Information about pathological staging was collected, and follow-up visits were recorded until death or loss to follow-up.

Descriptive statistics were performed. Overall agreement between EUS and Pathologic staging was assessed with kappa statistic. Survival was analyzed with Kaplan-Meier survival analysis. The log-rank test was used to test for differential survival by pathologic T status and by restaging EUS T status. Analyses were performed in SPSS25 (IBM Inc. Armonk, NY).

Results: 187 patients were included 140 male (62.5%), 131 gastric adenocarcinoma (88.5%), 15 lower esophageal adenocarcinoma (6.1%) and 41 esophagogastric adenocarcinoma (28.3%). EUS restaging showed 36.8% T4 staging, 26.3% T3, 21.3% T2 and 13.6% T1. Regarding restaging we found 23.2% N0, 23.2% N1, 1.6% N2 and 52.2% N3.

Histologically 12.9% of patients had a complete response. We found a poor agreement between restaging EUS and pathologic T status (kappa=0.187). Restaging EUS accurately predicted the pathologic T status in only 37% of patients. With regards to lymph node involvement EUS accurately detected N positive lymph nodes with a moderate agreement with pathologic results (kappa=0.503), better than PET-CT (kappa=0.165). Restaging EUS accurately predicted lymph node involvement in 77% of patients. Regarding survival, N positive patients detected in EUS had shorter survival than N negative patients (median 27/4.8 months vs. 113/35.5 months; p=0.01). Similar results were found for PET-CT (N positive 15/2.89

months vs. 58/33.8 months; p=0.01). In a Cox regression analysis both EUS (p=0.03) and PET-CT staging (p=0.013) had an influence on mortality when controlled by age, sex, and Charlson status.

Conclusion: EUS restaging after neoadjuvant therapy is more accurate than PET-CT for N staging. Both procedures had a prognostic influence on the survival of those patients, even after controlling this influence by age, sex, and Charlson status.

Disclosure: Nothing to disclose.

P1023

SAFETY AND EFFICACY OF ANTEROGRADE EUS-GUIDED PANCREATIC DUCT DRAINAGE IN AFTER-SURGICAL OBSTRUCTION: PRELIMINARY RESULTS OF INTERVENTIONAL MULTICENTER PROTOCOL

B. Mantù¹, M. Piacuchè², L. Diocoridi³, D. Castellani⁴, A. Forti⁵, H. Bortani⁶, U. Germani⁷, S. Mangiala⁸, A. Rossi⁹, R.L. Conigliaro¹⁰, M. Nuttiani¹¹
¹Digestive Endoscopy Unit, "Santa Maria Misericordia" University Hospital of Perugia, Perugia, Italy; ²Digestive Endoscopy Unit, "Santa Maria Della Stella" Hospital of Orvieto, Orvieto, Italy; ³Niguarda-Car Grandi Hospital, Endoscopy Unit, Milan, Italy; ⁴Endoscopy Unit AOU di Modena, Modena, Italy

Contact E-Mail Address: raffaellomantù@gmail.com

Introduction: In the last years Anterograde EUS-guided Pancreatic Duct Drainage (APDD) has gradually become a potential alternative to invasive surgery for treatment of benign Pancreatic Main Duct (MD) obstruction in patients with surgical impaired anatomy who failed traditional Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP). However data about safety and efficacy of this procedure are still lacking.

Aims & Methods: The aim of this study is to assess the safety and efficacy of standardized APDD to treat benign after-surgical obstructions of Main Pancreatic Duct in painful chronic pancreatitis. A multicenter ethical approved interventional endoscopic protocol was approved and applied in 3 Italian regional referral centers as described below in section "Results" in one previous "pilot" patient database of metallic stent determined inflammatory MD stenosis then exclusively plastic stents were used for EUS-guided Wirsung drainage in this study.

Results: 15 consecutive patients (11 Male; median age 65 yrs) with painful chronic pancreatitis (CP) associated to dilated MD secondary to previous surgical pancreatico-junal anastomosis (PJA) were enrolled. ERCP was unsuccessful in all cases due to impossible PJA reaching. Enrolled patients refused (2 pts) or were unfit for surgery due to older age (1 pt) or comorbidities (2 pts). EUS-guided pancreaticogastrostomy (PGS) was performed in remnant stomach of 7 patients with Roux-en-Y reconstruction after subtotal-gastrectomy whereas in 8 patients with Roux-en-Y after Whipple-pancreatectomy, pancreatico-jejunostomy (PJS) was created from the afferent loop. After EUS-guided MD puncture using 19G aspiration needle and dilation with a 10F cytoscope/stentome a 10F/15cm plastic stent was placed.

Technical success and pain relief were achieved in all cases and no major complications were observed. After procedural transient pain was reported in 3 PJS and asymptomatic hyperamylasemia in both PGS (3) and PJS (5). Pain relief is still maintained in a median 6.5 months follow-up.

Conclusion: Our results confirm that in skilled hands, APDD with plastic stent placement may be very safe and efficacy alternative to surgery to treat benign MD obstruction in patients with surgical impaired biliary-pancreatic anatomy unfit for traditional ERCP. Further prospective studies are needed to standardize and improve technical practice and indication of this procedure to spread his clinical use and limit invasive surgical approach.

Disclosure: Nothing to disclose.

P1024

EUS-GUIDED GALLBLADDER DRAINAGE USING A LUMEN APPOSING METAL STENT FOR ACUTE CHOLECYSTITIS: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY

C. Binda¹, A. Anderloni², E. Forti³, P. Fusaroli⁴, R. Macchiarelli⁵, M. Mammi⁶, A. Fugazza⁷, A.E. Rodasilli⁸, G. Aragona⁹, M. Llovera¹⁰, T. Tagliani¹¹, E. Armillani¹², A. Amadio¹³, M.L. Brancaccio¹⁴, R. Badier¹⁵, M. Leone¹⁶, G. De Nucci¹⁷, B.P. Mangavillano¹⁸, M. Sbrana¹⁹, V. Pollino²⁰, M.F. Maida²¹, E. Sinagra²², A. Replaci²³, C. Fabbri²⁴, L. Tarantino²⁵

¹AUSL Romagna, Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit, Forlì-Casena Hospital, Forlì, Italy; ²Humanitas Clinical and Research Center - IRCCS, Digestive Endoscopy Unit, Milan, Italy; ³Ospedale Car'Granda Higienda, Digestive and Interventional Endoscopy Unit, Milano, Italy; ⁴University of Bologna, Gastroenterology, Imola, Italy; ⁵Università Ospedaliera Senese Santa Maria alle Scotte, Siena, Italy; ⁶Università USL di Modena, UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Baggiovara di Modena, Italy; ⁷San Gerardo Hospital, Endoscopy Unit, Monza, Italy; ⁸Guglielmo da Saliceto Hospital, Gastroenterology and Hepatology Unit, Piacenza, Italy; ⁹Fondazione Poma, Gastroenterologia e Endoscopia Unit, Piacenza, Italy; ¹⁰IRCCS Carlo Poma, Gastroenterology and Endoscopy Unit, Mantova, Italy; ¹¹ASST Bergamo Est, Gastroenterology, Albino, Italy; ¹²Ospedale Valdica, Department of Gastroenterology, Como, Italy; ¹³S. Maria delle Croci Hospital, Division of Gastroenterology, Ravenna, Italy; ¹⁴University Hospital of Cagliari, Digestive Endoscopy Unit, Cagliari, Italy; ¹⁵Humanitas Gradegno, Digestive Endoscopy Unit, Torino, Italy; ¹⁶IRCCS Rhodense, Gastroenterology and Endoscopy Unit, Milano, Italy; ¹⁷Humanitas - Mater Domini, Gastrointestinal Endoscopy, Milano, Italy; ¹⁸Michelo Hospital, Digestive Endoscopy Unit, Cagliari, Italy; ¹⁹S. Elia Reimondi Hospital, Gastroenterology and Endoscopy Unit, Callianzetta, Italy; ²⁰Fondazione Istituto G. Giugli, Endoscopy and Gastroenterology Unit, Palermo, Italy; ²¹Humanitas University, Department of Biomedical Sciences, Milano, Italy; ²²IRCCS-IMEIT, Endoscopy Service, Department of Diagnostic and Therapeutic Services, Palermo, Italy

Contact E-Mail Address: corcilla.binda@gmail.com

Introduction: Endoscopic ultrasound guided gallbladder drainage (EUS-GBD) using lumen apposing metal stents (LAMS) has become one of treatment of choice for patients with acute cholecystitis (AC) considering poor candidates for cholecystectomy and its use is rapidly spreading among endoscopists.

Aims & Methods: This is a multicenter, retrospective study including EUS-GBD using LAMS performed in 184 patients with AC. In 19 Italian Centers from June 2014 to July 2020. Primary outcomes were technical and clinical success, secondary outcome was adverse events (AEs) rate.

Results: A total of 116 patients (48.3% female) were included, with a mean age of 82 ± 11 years. The mean gallbladder major axis was 71.2 ± 23.8 mm, while the mean width was 59.4 ± 24 mm. LAMS were placed transgastric in 44.8% of cases, transduodenal in 53.3% and transjejunal in 1.7%. In patients with altered anatomy, technical and clinical success were achieved in 93.1% and 87.1% of cases respectively. In particular, while biliary (BIC) count, reactive protein (CRP), total and direct bilirubin levels were statistically significantly reduced (p<0.05) after two weeks. The mean procedure time was 24.5 minutes. Mean hospital stay was 11.2 ± 9 days. The mean follow-up was 186.4 days. AEs occurred in 27/116 pts (23.2%), 8/12 were intraprocedural, while 1 was classified as early (<15 days) and 3 as delayed (>15 days). According to ASGE lexicon, 7 (16.7%) were mild, 3 (25%) were moderate, while 1 (5.8%) were severe.



Título: REESTADIFICACION CON ECOENDOSCOPIA Y PET-TC EN EL ADENOCARCINOMA GASTRICO Y ESOFAGICO. EFICACIA COMPARATIVA Y PREDICCION DE SUPERVIVENCIA.

Modalidad: Comunicación Oral.

Presentador: Redondo Cerezo, E.

Autores: Amezcua Hernandez V et al.

Congreso-: LXXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Aparato Digestivo (León, España)

