

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

Ecoendoscopia na Avaliação Pré-operatória do Adenocarcinoma Esofágico e da
Junção Gastroesofágico – Revisão Sistemática e Meta-análise.

Alexandre Luis Klamt

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

Orientador: Prof. Dr. Richard Ricachenevsky Gurski

Ecoendoscopia na Avaliação Pré-operatória do Adenocarcinoma Esofágico e da
Junção Gastroesofágico – Revisão Sistemática e Meta-análise.

Alexandre Luis Klamt

Orientador: Prof. Dr. Richard R. Gurski

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

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Klamt, Alexandre Luis Klamt

Ecoendoscopia na Avaliação Pré-operatória do Adenocarcinoma Esofágico e da Junção Gastroesofágico - Revisão Sistemática e Meta-análise. / Alexandre Luis Klamt Klamt. -- 2019.

114 f.

Orientador: Richard Ricachenevsky Gurski Gurski.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Adenocarcinoma esofágico. 2. Ecoendoscopia. 3. Estadiamento. I. Gurski, Richard Ricachenevsky Gurski, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“A alegria que se tem em pensar e aprender faz-nos pensar e aprender ainda mais. “

Aristóteles

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar este mestrado a minha família, em especial minha esposa Renata e minha filha Lívia por fornecerem a mim, as bases necessárias para me manter sempre focado em busca dos meus ideais.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer imensamente ao meu orientador Dr. Richard R. Gurski oportunidades recebidas e principalmente por saber dosar, sabiamente, a hora certa de estimular e cobrar a realização das tarefas inerentes ao mestrado.

Agradeço a Dr. Jeruza pela pronta disponibilidade de ajudar na elaboração da revisão sistemática e a Dr. Letícia por dividir comigo as mesmas angústias referentes a processo laboroso do mestrado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE TABELAS.....	12
RESUMO	13
ABSTRACT	14
INTRODUÇÃO.....	15
REVISÃO DA LITERATURA	16
1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	16
2 Marco conceitual esquemático.....	18
3 Epidemiologia.....	19
4 Fisiopatologia e patogênese.....	20
5 Apresentação clínica.....	21
6 Diagnóstico.....	21
7 Estadiamento.....	21
8 Tratamento.....	23

JUSTIFICATIVA.....	24
HIPÓTESES	26
OBJETIVOS	27
Principal	27
Secundários	27
REFERÊNCIAS	28
ARTIGO EM INGLÊS	31
ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

- DRGE: doença do refluxo gastresofágica
- EUS: Endoscopic Ultrasound
- EUS-FNA: Endoscopic Ultrasound – Fine Needle Aspiration
- FN: falso-negativo
- FP: falso-positivo
- JEG: junção esofagogástrica
- N: linfonodo regional
- M: metástase à distancia
- PET: Tomografia por emissão de pósitrons
- QT: Quimioterapia
- RNM: Ressonância Nuclear Magnética
- RT: Radioterapia
- RV-: Razão de Verossimilhança Negativa
- RV+: Razão de Verossimilhança Positiva
- T: tumor primário
- TC: Tomografia Computadorizada
- TNM: tumor, linfonodo, metástase
- VN: verdadeiro-negativo
- VP: verdadeiro-positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Acurácia geral estadiamento T.....	37 e 78
Figura 2. Sensibilidade estadiamento T1.....	38 e 79
Figura 3. Especificidade estadiamento T1.....	38 e 79
Figura 4. Curva SROC T1.....	39 e 80
Figura 5. Sensibilidade estadiamento T1a.....	40 e 81
Figura 6. Especificidade estadiamento T1a.....	40 e 81
Figura 7. Curva SROC T1a.....	41 e 82
Figura 8. Sensibilidade estadiamento T1b.....	41 e 82
Figura 9. Especificidade estadiamento T1b.....	42 e 83
Figura 10. Curva SROC T1b.....	42 e 83
Figura 11. Sensibilidade estadiamento T1a Ecoendoscopia convencional.....	43 e 84
Figura 12. Especificidade estadiamento T1a Ecoendoscopia convencional.....	44 e 85
Figura 13. Curva SROC T1a Ecoendoscopia convencional.....	44 e 85
Figura 14. Sensibilidade estadiamento T1a Ecoendoscopia alta-frequência.....	45 e 86
Figura 15. Especificidade estadiamento T1a Ecoendoscopia alta-frequência.....	45 e 86
Figura 16. Curva SROC T1a Ecoendoscopia alta-frequência.....	46 e 87
Figura 17. Sensibilidade estadiamento T1b Ecoendoscopia convencional.....	46 e 87

Figura 18. Especificidade estadiamento T1b Ecoendoscopia convencional.....	47 e 88
Figura 19. Curva SROC T1b Ecoendoscopia convencional.....	47 e 88
Figura 20. Sensibilidade estadiamento T1b Ecoendoscopia alta-frequência.....	48 e 89
Figura 21. Especificidade estadiamento T1b Ecoendoscopia alta-frequência.....	48 e 89
Figura 22. Curva SROC T1b Ecoendoscopia alta-frequência.....	49 e 90
Figura 23. Sensibilidade estadiamento T2.....	50 e 91
Figura 24. Especificidade estadiamento T2	50 e 91
Figura 25. Curva SROC T2.....	51 e 92
Figura 26. Sensibilidade estadiamento T3.....	52 e 93
Figura 27. Especificidade estadiamento T3.....	52 e 93
Figura 28. Curva SROC T3.....	53 e 94
Figura 29. Sensibilidade estadiamento T4.....	54 e 95
Figura 30. Especificidade estadiamento T4.....	54 e 95
Figura 31. Curva SROC T4.....	55 e 96
Figura 32. Sensibilidade estadiamento N.....	56 e 97
Figura 33. Especificidade estadiamento N.....	56 e 97
Figura 34. Curva SROC N.....	57 e 98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos.....	63 e 105
Tabela 2. Acurácia diagnóstica da Ecoendoscopia no estadiamento T e N para o adenocarcinoma de esôfago e JEG.....	64 e 106

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma de esôfago e transição esofagogástrica tem sido a neoplasia de maior aumento na sua incidência nas últimas décadas, sendo atualmente um problema de saúde global. Apresenta um mau prognóstico e tem uma baixa taxa de sobrevida em 5 anos. Seu tratamento é definido com base no estadiamento clínico pré-operatório, no qual a Ecoendoscopia tem um papel fundamental.

Objetivo: Avaliar a acurácia atual da Ecoendoscopia no estadiamento do adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica.

Método: Revisão sistemática no Pubmed, Embase e Portal BVS com os termos: *Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers, EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies e Endoscopic Ultrasound*, com posterior meta análise dos dados encontrados.

Resultados: A acurácia do estadiamento T é de 65.55%. Para o T1, a sensibilidade foi de 64.7% e a especificidade de 89.1%, com acurácia de 89.6%. Na subdivisão T1a e T1b a sensibilidade foi respectivamente de 48.6% e 47.2%, a especificidade de 72.6% e 81% e acurácia de 67.9% e 74.3% respectivamente. Para o T2 a sensibilidade e especificidade foram de 35.7% e 89.2% respectivamente, com acurácia de 87.1%. Para o T3 a sensibilidade e a especificidade foram de 82.5% e 83% respectivamente, com acurácia de 87%. Para T4 a sensibilidade e a especificidade foram de 38.6% e 94% respectivamente, com acurácia de 66.4%. Para o estadiamento N a sensibilidade foi de 77.3% e a especificidade de 67.4%, com acurácia de 77.9%.

Conclusão: A Ecoendoscopia apresenta uma acurácia subótima no estadiamento pré-operatório do adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica.

Palavras-chave: Câncer de esôfago, Ecoendoscopia, Metanálise, Acurácia.

ABSTRACT

Background: Esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction is a global health problem, with an increase in its incidence in the last decades. It has a poor prognosis and has a low survival rate in 5 years. Its treatment is based on the preoperative clinical staging, in which the Ecoendoscopy plays a fundamental role.

Aim: To evaluate the current accuracy of the echoendoscopy in the staging of esophageal adenocarcinoma and esophogogastric junction.

Methods: Systematic review in Pubmed, Embase and BVS Portal with the terms: Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers, EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies, and Endoscopic Ultrasound with subsequent meta-analysis of the data found.

Results: The accuracy of the T staging is 65.55%. For T1 the sensitivity was 64.7% and the specificity was 89.1%, with accuracy of 89.6%. In the subdivision T1a and T1b the sensitivity was respectively 48.6% and 47.2%, the specificity of 72.6% and 81% and accuracy of 67.9% and 74.3% respectively. For T2, the sensitivity and specificity were 35.7% and 89.2%, respectively, with accuracy of 87.1%. For T3, the sensitivity and specificity were 82.5% and 83%, respectively, with accuracy of 87%. For T4 the sensitivity and specificity was 38.6% and 94%, respectively, with accuracy of 66.4%. For staging N the sensitivity was of 77.3% and the specificity of 67.4%, with accuracy of 77.9%.

Conclusion: Echoendoscopy presents suboptimal accuracy in the preoperative staging of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction.

Keywords: Esophageal cancer, Echoendoscopy, Meta-analysis, Accuracy.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago, globalmente, está em nono lugar em incidência e sexto lugar em mortalidade no ano de 2013, apresentando 442.000 casos novos e 440.000 mortes relacionadas a esta neoplasia (1).

Mais de 90% dos tumores esofágicos tem como subtipo histológico o carcinoma epidermóide ou o adenocarcinoma, sendo que a prevalência de cada um muda conforme a localização geográfica (2).

Apesar dos avanços no diagnóstico, a minoria dos pacientes é diagnosticada com doença localizada, o que implica diretamente na sobrevida (3). Para o estadiamento e avaliação da possibilidade cirúrgica é usado em conjunto a Ecoendoscopia, Tomografia Computadorizada (TC), e a Tomografia por emissão de pósitrons (PET Scan) (4,5). A Ecoendoscopia tem acurácia superior para o estadiamento T e N, mas não é suficiente para avaliação de doença metastática (6–8).

Existem 13 metanálises publicadas na literatura desde 1998 sobre o estadiamento do câncer de esôfago em relação a Ecoendoscopia, porém em nenhuma delas foi avaliado o estadiamento geral exclusivamente do adenocarcinoma (7–18).

O objetivo deste trabalho, através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos publicados na literatura até dezembro de 2018, é de avaliar o desempenho da Ecoendoscopia no estadiamento exclusivo do adenocarcinoma esofágico e da junção esofagogástrica.

REVISÃO DA LITERATURA

1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações:

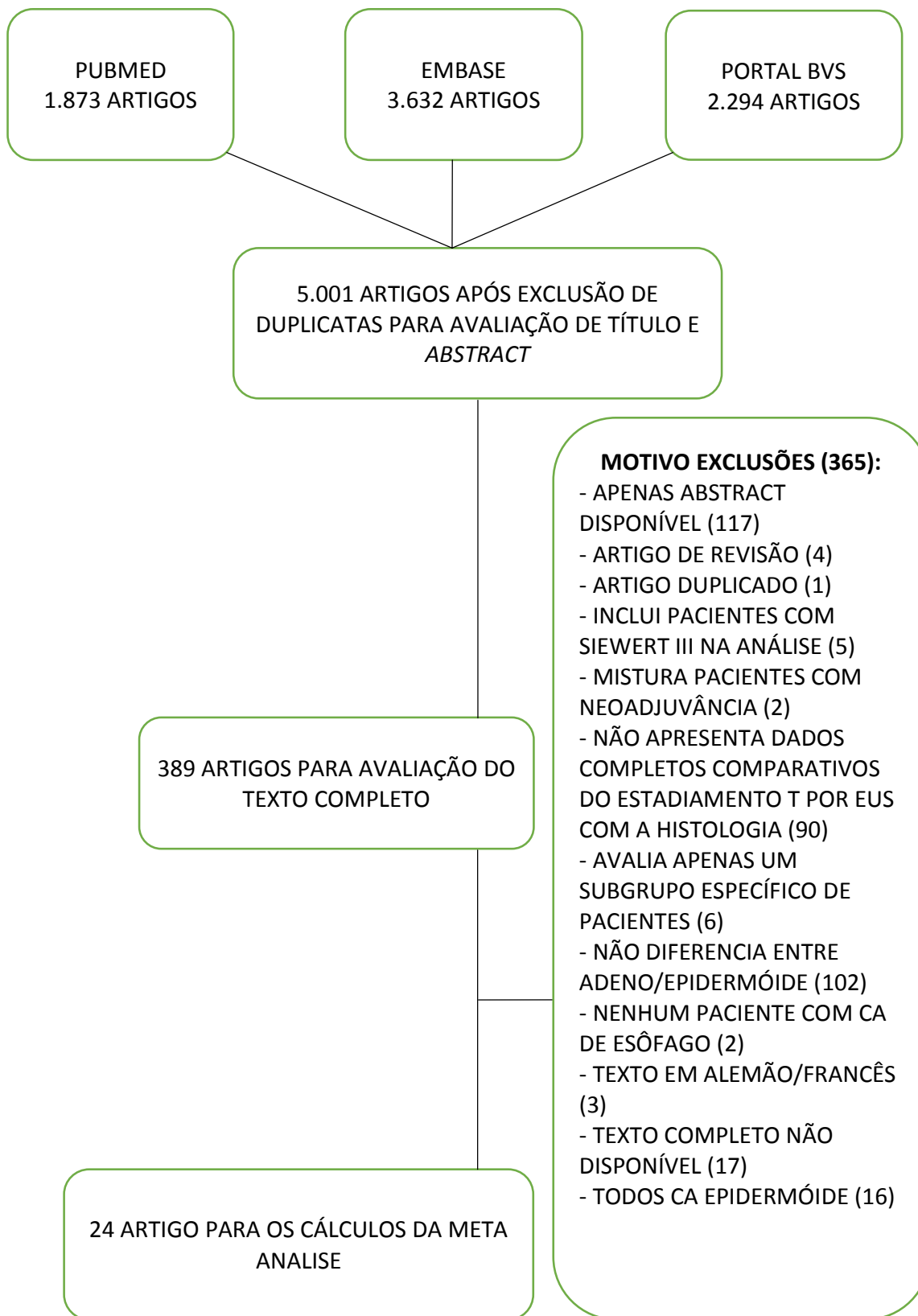
A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no Pubmed, Embase e Portal BVS com as seguintes palavras chaves:

1) Câncer de Esôfago (*Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers*).

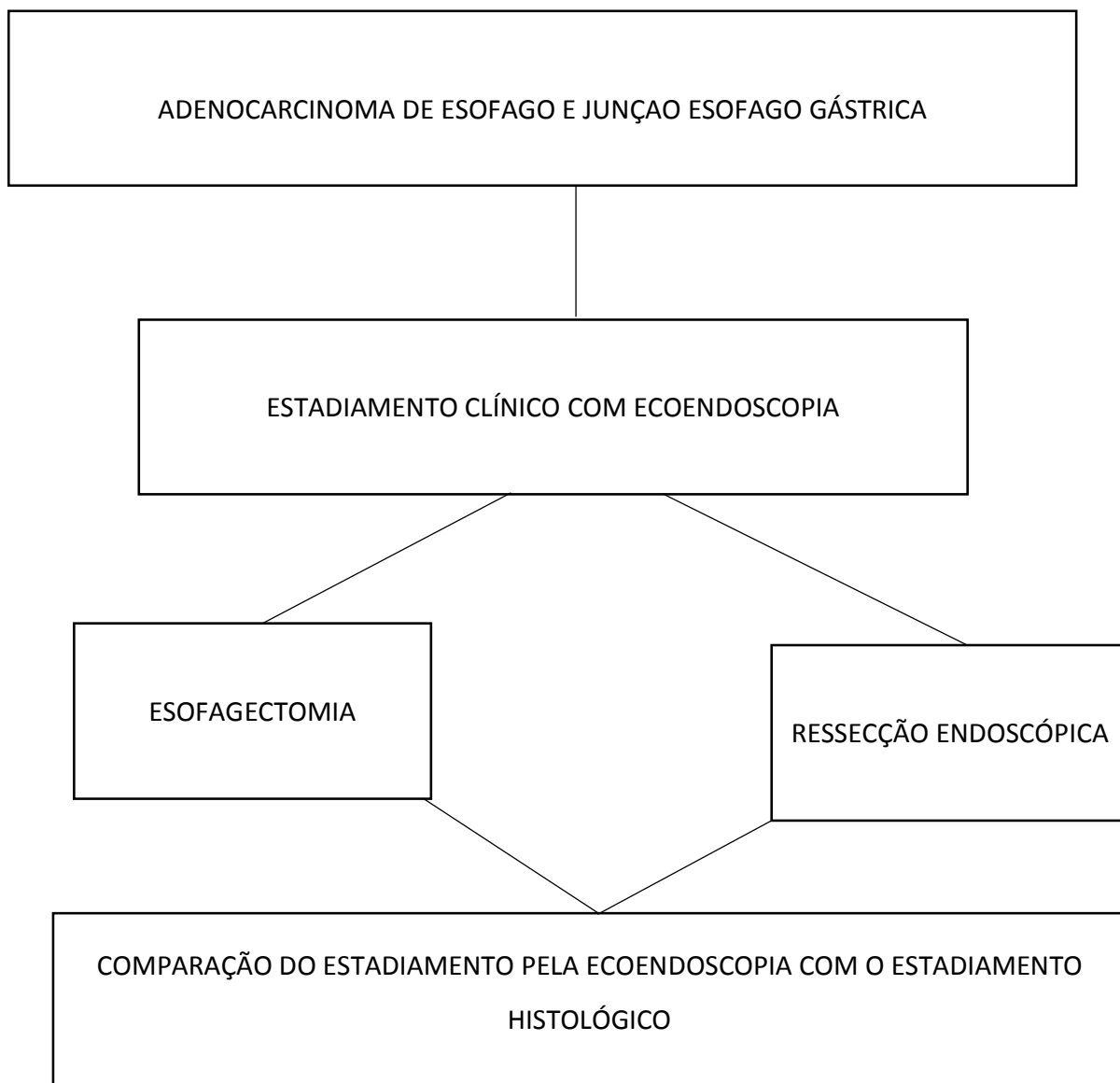
2) Ecoendoscopia (*EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies, Endoscopic Ultrasound*).

No PUBMED, em relação ao termo Câncer de Esôfago e Ecoendoscopia usados combinados foram encontrados ao todo 1.828 artigos. No Embase esta combinação encontrou 3.094 artigos e no Portal BSV encontrou 2.246 artigos. Após a exclusão de artigos duplicados ou com mesma base de pacientes obtivemos para análise inicial 5.001 artigos.

Inicialmente os 5.001 artigos foram avaliados pelo título e *abstract*, sendo selecionados para avaliação do texto completo 389 artigos. Após a avaliação do texto completo 24 artigos puderam ser utilizados nos cálculos da meta análise. No organograma abaixo estão descritos os motivos das exclusões.



2 - Marco conceitual:



3 - Epidemiologia:

O câncer de esôfago, globalmente, estava em nono lugar em incidência e sexto lugar em mortalidade no ano de 2013, ano em que tivemos 442.000 casos novos e 440.000 mortes relacionadas ao câncer de esôfago (1).

Mais de 90% dos tumores esofágicos tem como subtipo histológico o carcinoma epidermóide ou o adenocarcinoma, sendo que a prevalência de cada um muda conforme a localização geográfica (2).

Nas últimas décadas tem se observado uma mudança de incidência conforme a localização. Em alguns lugares da Ásia temos um aumento do carcinoma epidermóide, porém em países desenvolvidos a sua incidência tem diminuído, provavelmente relacionado a diminuição do consumo de álcool e tabaco. Já em relação ao adenocarcinoma o que temos vistos é um aumento importante da incidência em países desenvolvidos como os Estados Unidos, Austrália e Inglaterra, isto está relacionado provavelmente ao aumento da prevalência do sobrepeso/obesidade assim como da doença do refluxo gastroesofágica (DRGE) (2), sabidamente fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de neoplasia.

Esta neoplasia costuma acometer homens 3 a 4 vezes mais do que mulheres (2), sendo esta diferença ainda maior em países desenvolvidos, mas ainda sem um fator causador evidente desta disparidade (19).

Os principais fatores de risco são a DRGE, a obesidade e o tabaco (20,21). A exposição ácida continuada no esôfago distal pode levar a transformação do epitélio escamoso em metaplasia intestinal (esôfago de Barrett), com evolução

para displasia e carcinoma (22,23). Em estudos recentes a taxa de progressão anual do esôfago de Barrett para adenocarcinoma tem variado entre 0,19% a 0,36%(24). A obesidade, que aumenta o risco de DRGE, também é considerada como fator de risco (25). Em uma meta-análise recente foi encontrado um aumento importante do adenocarcinoma de esôfago tanto em pacientes com sobrepeso quanto naqueles com obesidade (26). O tabaco é considerado um fator de risco, mas o consumo de álcool não está relacionado a este subtipo histológico (20,27). O status socioeconômico e fatores genéticos também podem contribuir (28).

Como fatores protetores temos a dieta associada a um maior consumo de frutas, vegetais, fibras alimentares e alguns suplementos dietéticos como beta-caroteno e vitaminas C e E (29). A infecção pelo *Helicobacter pylori* foi descrita em metanálise de 2014 por Nie et al como um fator protetor, talvez pela diminuição da secreção ácida do estômago e diminuição consequente do refluxo gastroesofágico (30,31).

4 - Fisiopatologia e patogênese:

O Esôfago de Barrett é a lesão premaligna precursora do adenocarcinoma esofágico. Devido ao refluxo ácido e biliar crônico e patológico no esôfago distal, o epitélio escamoso passa a ser substituído por um epitélio colunar, com metaplasia intestinal, com risco aumentado da incidência anual do câncer de esôfago através de uma cascata inflamatória e pró-oncogênica, progredindo do Esôfago de Barrett não displásico através de displasia de baixo e alto grau e então para

adenocarcinoma invasivo (23).

As principais teorias envolvem a instabilidade cromossômica e mutações somáticas que resultam em perda de funções em genes supressores tumorais como TP53, CDKN2A e SMAD4, levando a uma clonalidade heterogênea nas células do Barrett, predispondo ao câncer (23,32,33).

5 - Apresentação clínica:

O tumor pode ser assintomático em sua fase inicial, sendo que os principais sintomas são: disfagia, odinofagia e dor torácica; o exame físico costuma ser inexpressivo. A medida que a disfagia progride, a perda de peso e desnutrição consequentes se estabelecem (34).

6 - Diagnóstico:

O método de escolha para o diagnóstico é a Endoscopia Digestiva Alta, que permite a aquisição de material para estudo anatomopatológico (4).

7 - Estadiamento:

Para o estadiamento e avaliação das possibilidades terapêuticas é usado em conjunto a Ecoendoscopia, Tomografia Computadorizada (TC), e o PET Scan (4,5). A Ecoendoscopia tem acurácia superior para o estadiamento T e N, mas não é suficiente para avaliação de doença metastática (6–8).

Atualmente tem se utilizado o Sistema TNM sétima edição (35) para o estadiamento, em que o T se correlaciona com o grau de invasão da parede

esofágica pelo tumor, o N se correlaciona com o número de linfonodos regionais acometidos e M a presença de metástase a distância:

Tumor primário (T)

- TX tumor primário não pode ser acessado
- T0 Sem evidencia do tumor primário
- Tis Carcinoma in situ/displasia de alto grau
- T1 Tumor que invade a lamina própria, muscular da mucosa ou submucosa,
T1a Tumor invade a lamina própria ou muscular da mucosa,
T1b Tumor invade a submucosa
- T2 Tumor invade a muscularis propria
- T3 Tumor invade a adventícia
- T4 Tumor invade estruturas adjacentes
T4a Tumor ressecável invadindo pleura, pericárdio ou diafragma
T4b Tumor irressecável invadindo outras estruturas adjacentes como aorta, vértebra, traquéia, etc

Linfonodos regionais (N)

- NX linfonodos regionais não podem ser acessados
- N0 linfonodos regionais não envolvidos
- N1 linfonodos regionais envolvidos: 1 a 2
- N2 linfonodos envolvidos: 3 a 6
- N3 linfonodos envolvidos: 7 ou mais

Metástases distantes (M)

- MX metástases não podem ser acessadas
- M0 sem metástases distantes

- M1 com metástase distantes

8 - Tratamento:

O tratamento do adenocarcinoma do esôfago e transição gastroesofágica esta diretamente relacionado com o estadiamento clínico. Para tumores iniciais (T1a) até mesmo o tratamento endoscópico pode ser curativo (36–38). Quanto maior for a profundidade de invasão na parede do esôfago (T), maior será o risco de metástase linfonodal (N) com consequente diminuição de sobrevida (39,40). O tratamento cirúrgico curativo exclusivo pode ser tentado em tumores localizados (T1,2NOMO), porém para a doença regional (T1,2N+M0) ou localmente avançada (T3NxM0) o tratamento deve ser multimodal com o uso de quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). Para os tumores irresssecáveis (T4NxMO,1) se indica tratamento quimioterápico paliativo (41–44).

A cirurgia de escolha quando indicada, nos casos de Sievert I e II, que são objeto deste estudo, consiste na esofagectomia com ou sem abordagem torácica. Atualmente a ressecção esofágica tem sido realizada com sucesso com auxílio da videolaparoscopia e videotoracoscopia. A cirurgia com auxílio da robótica tem acumulado experiência nos últimos anos e parece ter resultados promissores. Quando o tratamento multimodal é a opção, protocolos de Neoadjuvância como o Cross Trial (45) são os mais utilizados até o momento.

JUSTIFICATIVA

O adenocarcinoma de esôfago e da transição gastresofágica tem aumentado em prevalência nos últimos anos. O diagnóstico, infelizmente, costuma ser tardio, tendo implicação direta no prognóstico do paciente no longo prazo, que costuma ser de baixa sobrevida em 5 anos.

Com o avanço das técnicas cirúrgicas e o uso de terapia combinada com quimioterapia e radioterapia, houve uma melhora da sobrevida ao longo dos anos. O estadiamento preciso destes pacientes passou a ser de crucial importância para o adequado manejo desta patologia.

Os principais métodos de imagem utilizados para o estadiamento são Ecoendoscopia, Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e PET Scan. Atualmente o uso da Ecoendoscopia tem sido considerado como o melhor método de imagem para o estadiamento T e N destes tumores, mas nem sempre esta disponível em todos os centros.

A Ecoendoscopia é um exame operador dependente e a tendência é termos uma melhora na acurácia do estadiamento conforme a curva de aprendizado do ecoendoscopista. Já para a TC e a RNM o avanço da tecnologia na aquisição das imagens pode melhorar a acurácia destes métodos.

Grande parte dos estudos publicados na literatura avalia os tumores esofágicos adenocarcinoma e epidermóide em conjunto, porém a maior prevalência do adenocarcinoma na transição esofago-gástrica (região mais difícil

de ser avaliado pela Ecoendoscopia) pode resultar em diferenças na acurácia do estadiamento quando estes tumores forem avaliados de forma independente.

O objetivo principal desta metanálise é avaliar a acurácia atual da Ecoendoscopia no adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástricas.

HIPÓTESES

1 - A Ecoendoscopia é um exame com acurácia adequada no estadiamento T e N.

2 - A Ecoendoscopia apresenta acurácia mais adequada nos casos localmente avançados.

OBJETIVOS

Principal: Avaliar a sensibilidade e especificidade da Ecoendoscopia no estadiamento do adenocarcinoma do esôfago e da transição esofagogástrica.

Secundários: Avaliar a acurácia geral da Ecoendoscopia no estadiamento do adenocarcinoma do esôfago e da transição esofagogástrica.

REFERÊNCIAS:

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 1º de julho de 2015;1(4):505.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* março de 2015;65(2):87–108.
3. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: A SEER database analysis: Trends in esophageal cancer survival. *J Gastroenterol Hepatol.* junho de 2016;31(6):1141–6.
4. Li Z, Rice TW. Diagnosis and Staging of Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Surg Clin North Am.* outubro de 2012;92(5):1105–26.
5. Parry K., Haverkamp L., Bruijnen R.C.G., Siersema P.D., Offerhaus G.J.A., Ruurda J.P., et al. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):400–6.
6. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* fevereiro de 2008;98(3):547–57.
7. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479.
8. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* fevereiro de 2012;75(2):242–53.
9. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* outubro de 2001;49(4):534–9.
10. Ishihara R, Matsuura N, Hanaoka N, Yamamoto S, Akasaka T, Takeuchi Y, et al. Endoscopic imaging modalities for diagnosing invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 15 de novembro de 2018];17(1). Disponível em: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0574-0>
11. Luo L, He L, Gao X, Huang X, Shan H, Luo G, et al. Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. Zhang L, organizador. *PLOS ONE.* 7 de julho de 2016;11(7):e0158373.
12. Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-Frequency Endoscopic Ultrasonography in the Evaluation of Superficial Esophageal Cancer. *Endoscopy.*

maio de 2003;35(5):429–36.

13. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. Accuracy of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Distal and Celiac Axis Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Dig Dis Sci.* setembro de 2008;53(9):2405–14.

14. van Vliet EPM, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* fevereiro de 2008;98(3):547–57.

15. Dyer SM, Levison DB, Chen RY, Lord SJ, Blamey S. Systematic review of the impact of endoscopic ultrasound on the management of patients with esophageal cancer. *Int J Technol Assess Health Care.* janeiro de 2008;24(01):25–35.

16. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, Greenwald BD, Riddle M. Endoscopic Ultrasound Does Not Accurately Stage Early Adenocarcinoma or High-Grade Dysplasia of the Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* dezembro de 2010;8(12):1037–41.

17. Qumseya BJ, Brown J, Abraham M, White D, Wolfsen H, Gupta N, et al. Diagnostic performance of EUS in predicting advanced cancer among patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia/early adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* abril de 2015;81(4):865-874.e2.

18. Qumseya BJ, Bartel MJ, Gendy S, Bain P, Qumseya A, Wolfsen H. High rate of over-staging of Barrett's neoplasia with endoscopic ultrasound: Systemic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* maio de 2018;50(5):438–45.

19. Xie S-H, Lagergren J. A global assessment of the male predominance in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 21 de junho de 2016 [citado 18 de dezembro de 2018];7(25). Disponível em: <http://www.oncotarget.com/fulltext/9113>

20. Alsop BR, Sharma P. Esophageal Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* setembro de 2016;45(3):399–412.

21. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, et al. Gastroesophageal Reflux in Relation to Adenocarcinomas of the Esophagus: A Pooled Analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). Suzuki H, organizador. *PLoS ONE.* 30 de julho de 2014;9(7):e103508.

22. Spechler SJ. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med.* 14 de março de 2002;346(11):836–42.

23. Walker RC, Underwood TJ. Molecular pathways in the development and treatment of oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* outubro de 2018;36–37:9–15.

24. Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, de Koning HJ, Meester R, Inadomi JM, et al. An Accurate Cancer Incidence in Barrett's Esophagus: A Best Estimate Using Published Data and Modeling. *Gastroenterology.* setembro de

2015;149(3):577-585.e4.

25. Steffen A, Huerta J-M, Weiderpass E, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Siersema PD, et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: Obesity not a risk factor for GCC and GNCC. *Int J Cancer*. 1º de agosto de 2015;137(3):646–57.
26. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 1º de março de 2013;24(3):609–17.
27. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, Abnet CC, Cook MB, Nyren O, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut*. 1º de agosto de 2011;60(8):1029–37.
28. Xie S-H, Lagergren J. Risk factors for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. outubro de 2018;36–37:3–8.
29. Petrick JL, Li N, McClain KM, Steck SE, Gammon MD. Dietary Risk Reduction Factors for the Barrett’s Esophagus-Esophageal Adenocarcinoma Continuum: A Review of the Recent Literature. *Curr Nutr Rep*. março de 2015;4(1):47–65.
30. Nie S, Chen T, Yang X, Huai P, Lu M. Association of Helicobacter pylori infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. setembro de 2014;27(7):645–53.
31. Raghunath A. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 5 de abril de 2003;326(7392):737–737.
32. for the Oesophageal Cancer Clinical and Molecular Stratification (OCCAMS) Study Group, Ross-Innes CS, Becq J, Warren A, Cheetham RK, Northen H, et al. Whole-genome sequencing provides new insights into the clonal architecture of Barrett’s esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet*. setembro de 2015;47(9):1038–46.
33. Stachler MD, Taylor-Weiner A, Peng S, McKenna A, Agoston AT, Odze RD, et al. Paired exome analysis of Barrett’s esophagus and adenocarcinoma. *Nat Genet*. setembro de 2015;47(9):1047–55.
34. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 4 de dezembro de 2003;349(23):2241–52.
35. Edge SB, American Joint Committee on Cancer, organizadores. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. 648 p.
36. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology*. março de 2014;146(3):652-660.e1.
37. Larghi A., Lightdale C.J., Memeo L., Bhagat G., Okpara N., Rotterdam H.

EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(1):16–23.

38. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Piessevaux H, Pohl H, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut.* 1º de setembro de 2010;59(9):1169–77.

39. Dunbar KB, Spechler SJ. The Risk of Lymph-Node Metastases in Patients With High-Grade Dysplasia or Intramucosal Carcinoma in Barrett's Esophagus: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* junho de 2012;107(6):850–62.

40. Hirst J, Smithers BM, Gotley DC, Thomas J, Barbour A. Defining Cure for Esophageal Cancer: Analysis of Actual 5-Year Survivors Following Esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* junho de 2011;18(6):1766–74.

41. Purwar P, Bambarkar S, Jiwnani S, Karimundackal G, Laskar SG, Pramesh CS. Multimodality Management of Esophageal Cancer. *Indian J Surg.* dezembro de 2014;76(6):494–503.

42. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, et al. Multimodal treatment for resectable esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* julho de 2011;59(7):461–6.

43. van Heijl M, van Lanschot J, Koppert L, van Berge Henegouwen M, Muller K, Steyerberg E, et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg* [Internet]. dezembro de 2008 [citado 15 de novembro de 2018];8(1). Disponível em: <http://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2482-8-21>

44. Zhu L-L, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao G-Y, Liu C, et al. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PloS One.* 2015;10(6):e0128616.

45. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine.* 31 de maio de 2012;366(22):2074–84.

Echoendoscopy in Preoperative Evaluation of Esophageal Adenocarcinoma and Gastroesophageal Junction - Systematic Review and Meta-analysis.

Alexandre L. Klamt¹, Jeruza L. Neyeloff², Letícia M. Santos³, Guilherme S. Mazzini⁴, Vinicius J. Campos⁵, Richard R. Gurski⁶

Department of Gastroenterology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Department of Gastrointestinal Surgery HCPA and Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

- 1- Department of Gastroenterology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 2- Doctor Epidemiologist, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Post Graduate Program of Cardiology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 3- Department of Radiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 4- Department of Gastrointestinal Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 5- Department of Gastrointestinal Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 6- Department of Gastrointestinal Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Postgraduate Program in Medicine: Surgical Sciences, School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

ABSTRACT

Background: Esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction is a global health problem, where its incidence has increased in the last decades. It has a poor prognosis and a low 5-year survival rate. Its treatment is based on preoperative clinical staging, in which echoendoscopy plays an essential role.

Aim: To evaluate the current accuracy of echoendoscopy in the staging of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction.

Methods: Systematic review in PubMed, Embase and Portal BVS using the search terms: Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers, EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies, and Endoscopic Ultrasound, with subsequent meta-analysis of the data found.

Results: The accuracy of T staging was 65.55%. For T1, sensitivity was 64.7% and specificity 89.1%, with accuracy of 89.6%. In the subdivisions T1a and T1b, sensitivity was respectively 48.6 and 47.2%, specificity 72.6 and 81% and accuracy 67.9 and 74.3%. For T2, sensitivity and specificity were 35.7 and 89.2%, respectively, with accuracy of 87.1%. For T3, sensitivity and specificity were 82.5 and 83%, respectively, with accuracy of 87%. For T4, sensitivity and specificity were 38.6 and 94%, respectively, with accuracy of 66.4%. For N staging, sensitivity was 77.3% and specificity 67.4%, with accuracy of 77.9%.

Conclusion: Echoendoscopy shows suboptimal accuracy in preoperative staging of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction.

Keywords: Esophageal cancer, Echoendoscopy, Meta-analysis, Accuracy.

1. Introduction

According to global data, esophageal cancer ranked ninth in incidence and sixth in mortality in 2013, a year in which 442,000 new cases and 440,000 deaths related to esophageal cancer were reported (1).

More than 90% of esophageal tumors have squamous cell carcinoma or adenocarcinoma as their histological subtype, and the prevalence changes according to geographic location (2).

Despite advances in diagnosis, the minority of patients are diagnosed with locally advanced disease, which directly implies survival (3). For staging and evaluation of the possibility of surgical treatment, echoendoscopy, computed tomography (CT), and Positron Emission Tomography (PET scan) are used together (4,5). Echoendoscopy has superior accuracy for T and N staging but insufficient for evaluation of metastatic disease (6-8).

Since 1998, there have been 13 meta-analyses published in the literature on esophageal cancer staging in relation to echoendoscopy, but none of them evaluated adenocarcinoma exclusively (7-18).

The objective of this work was to conduct a systematic review and meta-analysis of studies published in the literature up to December 2018, to evaluate the performance of echoendoscopy in the exclusive staging of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction.

2. Methods

2.1. Protocol and registration.

This systematic review and meta-analysis was according to the recommendations of PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (19)

and was submitted to PROSPERO, an international prospective register of systematic reviews, under No. CRD42018084976.

2.2. Search Strategy and Selection of Studies

The search for articles for literature review was performed in PubMed, Embase and Portal BVS using the following key words:

1) Esophageal Cancer (Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers).

2) Echoendoscopy (EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies, Endoscopic Ultrasound).

We included articles in which staging by endoscopy with final histopathologic confirmation by surgery, endoscopic submucosal dissection (ESD) or endoscopic mucosal resection (EMR). Studies that allowed a 2x2 table to determine true-positives (TP), false-positives (FP), false-negatives (FN) and true-negatives (TN) were also included. Review articles, abstracts, editorials or letters, case reports and publications written in languages other than Portuguese, English or Spanish were excluded.

In PubMed, the term Esophageal Cancer and Echoendoscopy when used in a combined form, resulted in 1,873 articles. This combination found 3,632 articles in Embase and 2,294 articles in Portal BVS. The citations were imported to Zotero (Roy Rosenzweig Center for History and New Media, Department of History and Art History at George Mason University); the duplicates were then removed, and 5,001 articles were obtained for initial analysis. The electronic search was complemented with manual search in reference lists of the key articles and articles used in the literature review.

When studies used time-overlapping databases, the most recent work was selected for inclusion. Two independent researchers (ALK and VJC) performed the selection through review of titles and abstracts. The reviewers are fluent in all three languages used in the research. Decisions on eligibility and disagreements were reconciled through discussion between the two reviewers, and if there was any doubt as to the evaluation of the title and abstract, the article was automatically selected for evaluation of the full text.

Initially, 5,001 articles were evaluated by title and abstract, where 389 articles were selected for evaluation of the full text. After the evaluation of the full text, 24 papers could be used in the meta-analysis calculations. For each study, the following data were extracted: author, year, country, number of patients, echoendoscopy data (true positives, true false negatives and false negatives), ultrasound frequency used, period between echoendoscopy and resection, pathological confirmation (EMR, ESD or surgery), TNM used and patient demographics.

2.3. Outcomes of interest

The primary outcomes were sensitivity and specificity of endoscopic ultrasonography in the preoperative evaluation of esophageal adenocarcinoma. The secondary outcome was the accuracy of the diagnostic test.

2.4. Evaluation of Quality

The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies II (QUADAS II) (20) was used to determine the quality of each of the studies included by two independent reviewers. Conflicts were resolved by consensus.

2.5. Statistical analysis

We performed all statistical analyses using R software, version 3.5.1 (<http://www.R-project.org/>), along with the additional statistical packages Mada, version 0.5.8, and Meta, version 4.9-2. The bivariate random effect model was used to estimate the combined sensitivity, specificity, AUC and partial AUC, together with the respective 95% confidence intervals (CI). The sensitivity and specificity of individual studies were plotted to construct the summary ROC (SROC) curve (sensitivity as the vertical axis and 1-specificity as the horizontal axis).

Heterogeneity was assessed by the I^2 test, which gives the percentage of total variation between the studies that is due to heterogeneity and not to chance. Negative values of I^2 are equal to zero, so that I^2 is between 0 and 100%. A value of 0% indicates that there is no observed heterogeneity and higher values show increasing heterogeneity (21).

3. Results

General T staging:

We were able to extract data from 13 studies with regard to T staging as a whole. In the assembly of the 2x2 table for the calculation of sensitivity and specificity, the false positive and true negative cells were zero, which was because all patients were diagnosed with adenocarcinoma. Therefore, there were no negative controls for the gold standard test, which is histological evaluation of endoscopic or surgical resection tissue. It allows, therefore, only the determination of sensitivity.

In 563 patients from a total of 897 involved in these 13 articles, T stage was correctly determined by echoendoscopy, showing an overall accuracy of 67.61% (Fig. 1), which varied from 34.18% in the study by Griffin *et al* (22) to 100% in the study by

Scotinotis *et al.*(23). The I^2 test demonstrated a very large heterogeneity between the studies (78%).

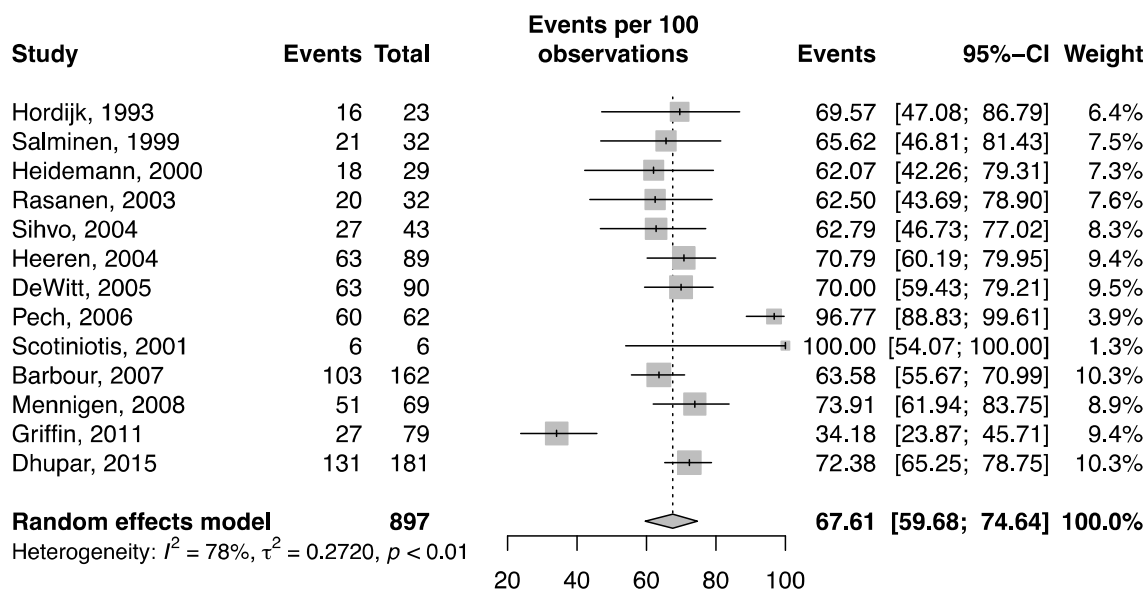


Figure 1 - Overall accuracy of T staging.

T1 staging:

We found 7 articles with sufficient data to evaluate the specific accuracy of tumors classified as T1 and 13 articles to evaluate the data referring to T1a and T1b subclassification.

For T1 staging, studies showed a sensitivity of 64.7% (95%CI 35.5 - 85.9%), which varied in the studies from 18.8 to 99.1% (Fig. 2). Specificity was 89.1% (95%CI 83.4 - 93%) and varied in the studies from 85.5 to 97.4% (Fig. 3). Accuracy was 89.6% (AUC: 0.896). Negative likelihood ratio (LR-) was 0.44 [0.27, 0.73] and positive likelihood ratio (LR+) was 5.45 [3.60, 8.25]. The false positive rate was less than 20% (Fig.4).

Forest plot

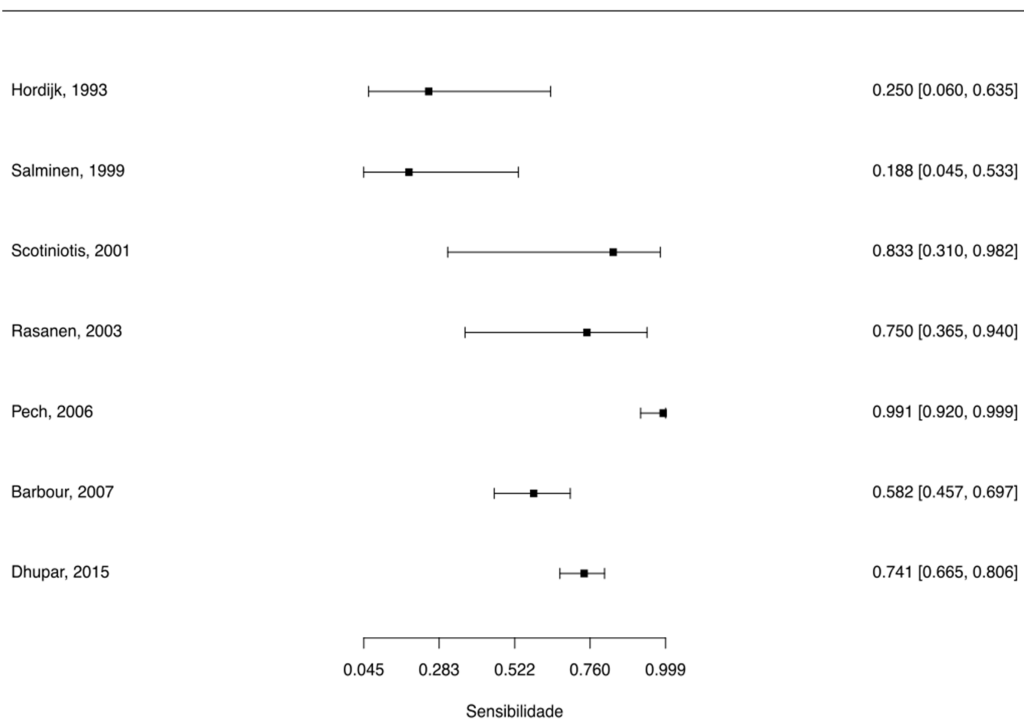


Figure 2 - Sensitivity of T1.

Forest plot

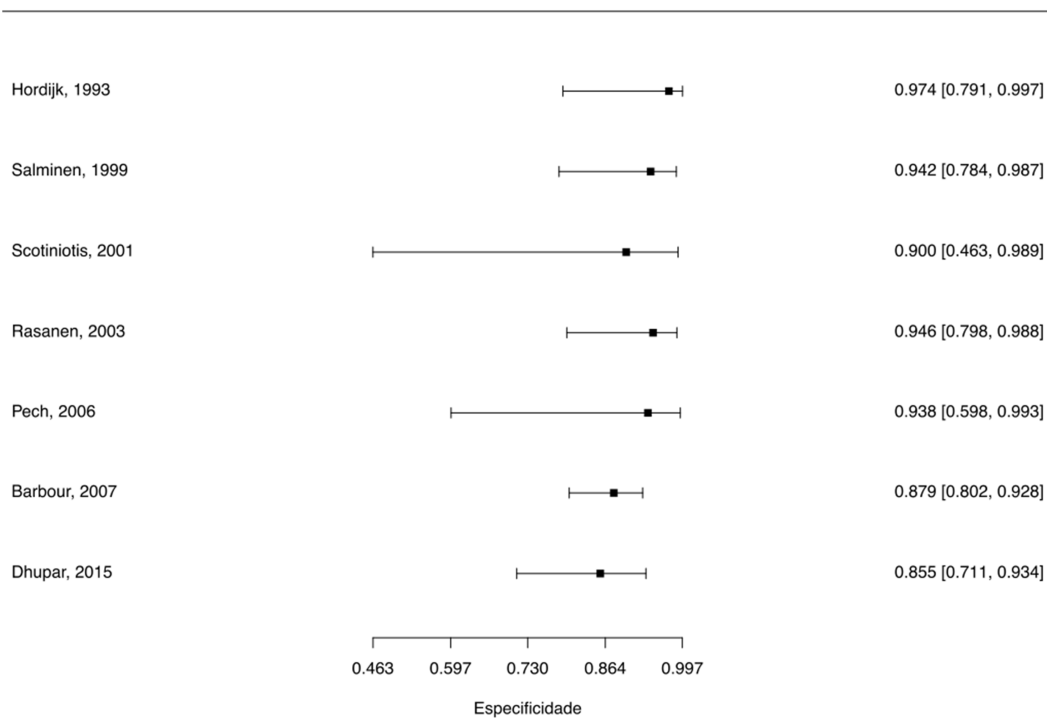


Figure 3 - Specificity of T1.

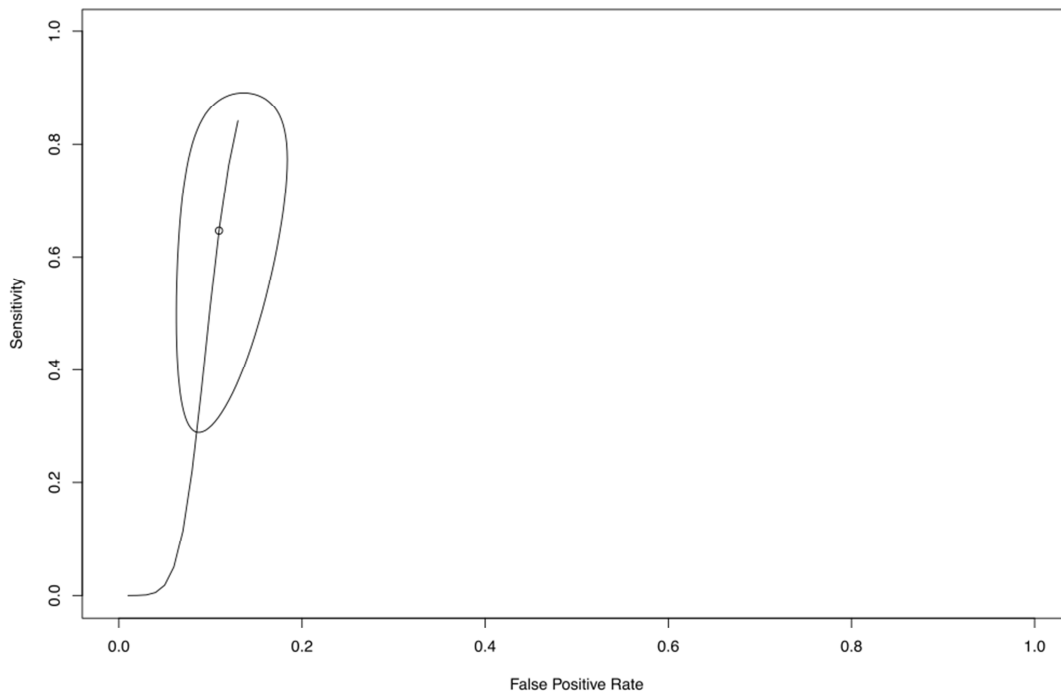


Figure 4 – SROC curve for T1.

In relation to subclassification, T1a had a sensitivity of 48.6% (32.6 - 64.9%) and varied in the studies from 12.5 to 87.8% (Fig. 5). Specificity was 72.6% (62.5 - 80% 8%), varying from 16.7 to 90% in the studies (Fig. 6). Accuracy was 67.9% (AUC: 0.679). LR- was 0.87 [0.74, 1.02] and LR+ was 1.5 [1.13, 1.91]. The false positive rate was less than 30% (Fig. 7). For T1b, sensitivity was 47.2% (34.5 - 60.3%), varying from 7.1 to 90% in the studies (Fig. 8). Specificity was 81% (39.7 - 86.4%), varying from 37.5 to 97.5% in the studies (Fig. 9). Accuracy was 74.3% (AUC: 0.743). LR- was 0.73 [0.58, 0.91] and LR+ was 2.74 [1.73, 4.34]. The false positive rate was close to 30% for T1b (Fig.10).

Forest plot

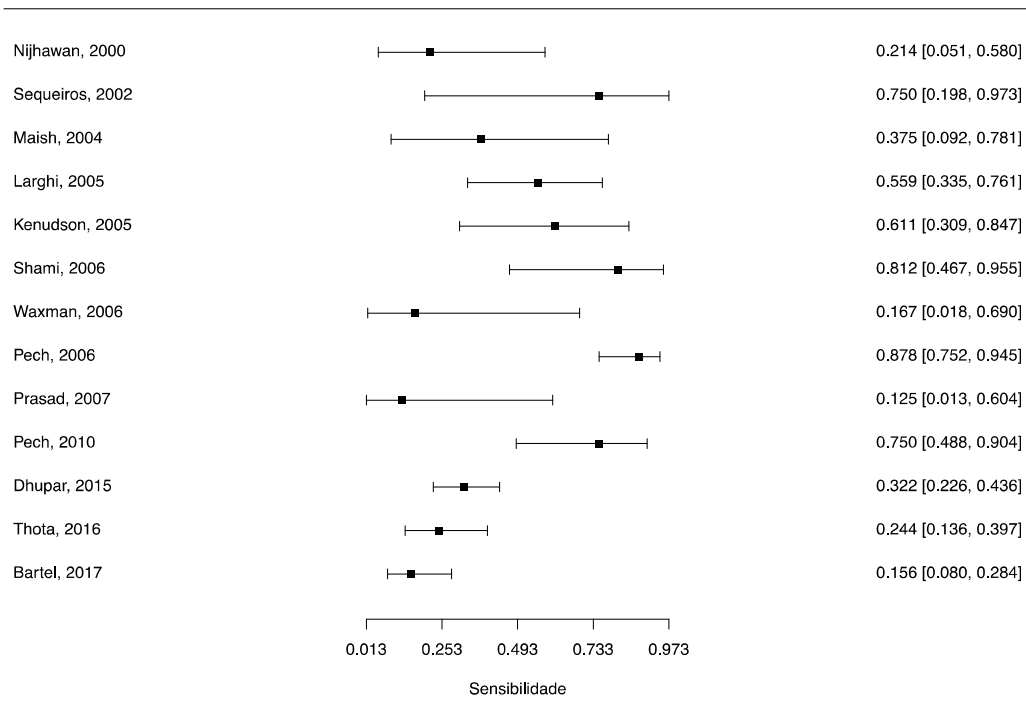


Figure 5 - Sensitivity of T1a.

Forest plot

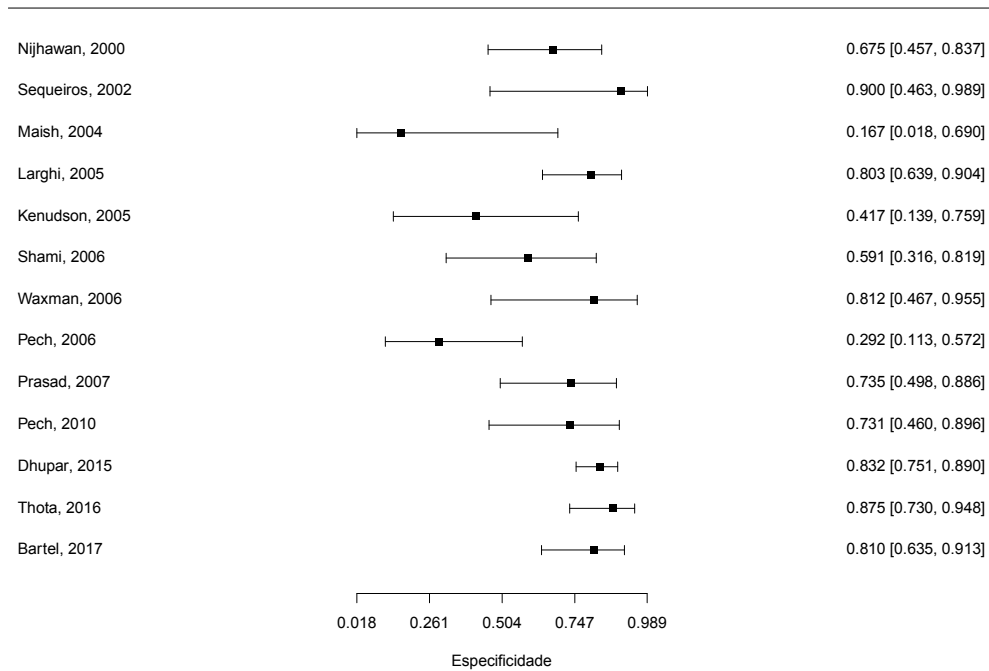


Figure 6 - Specificity of T1a.

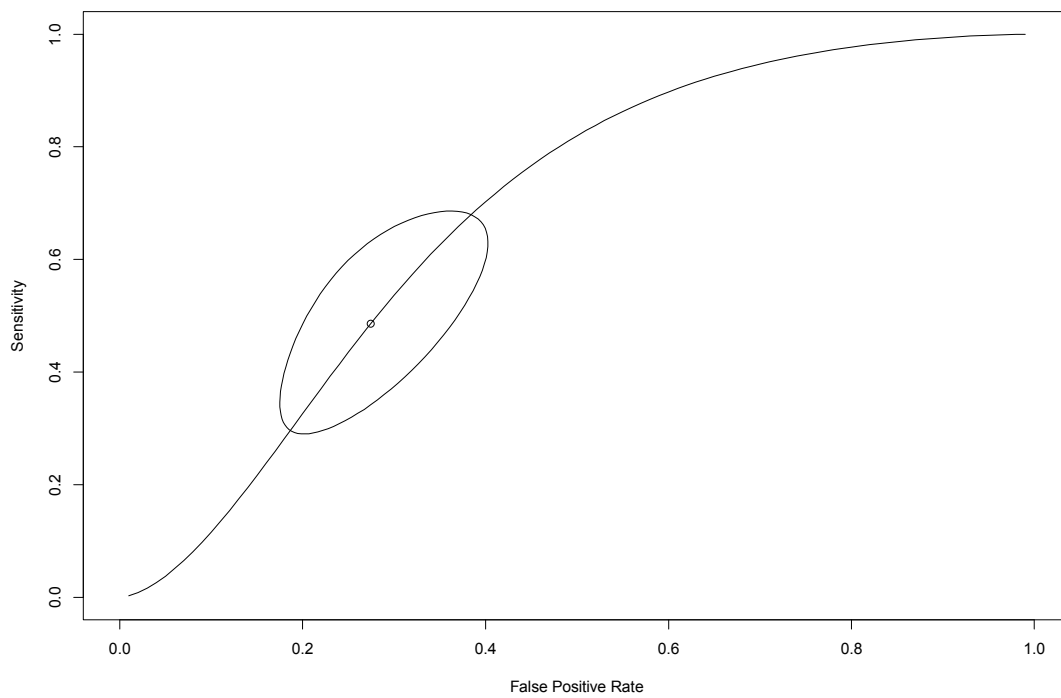


Figure 7 - SROC curve for T1a.

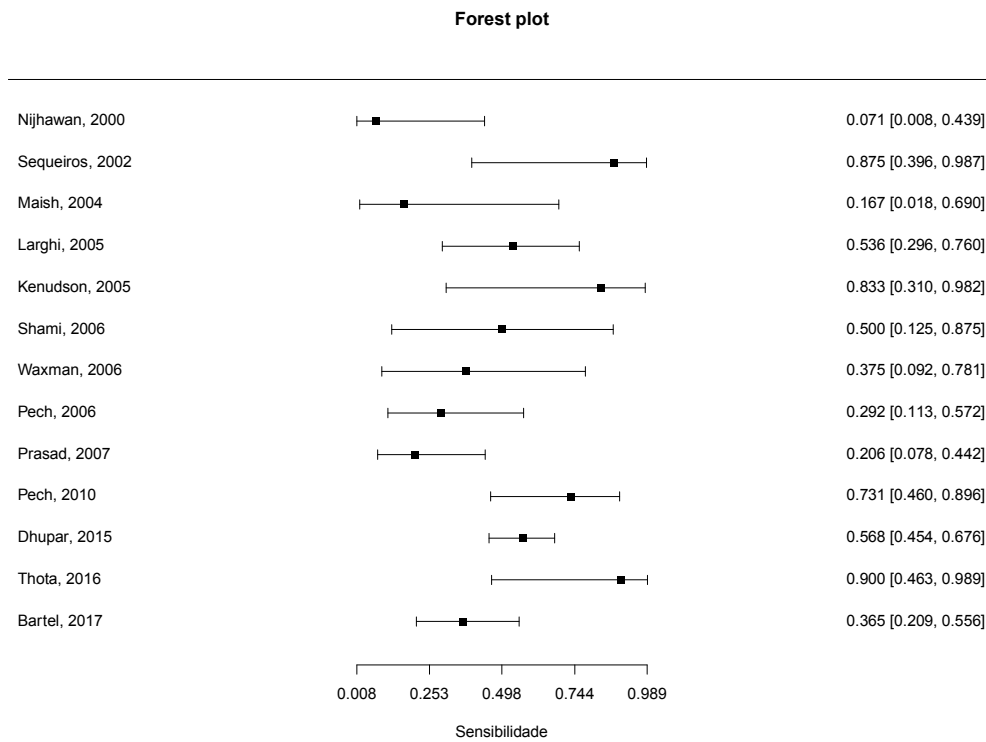


Figure 8 - Sensitivity of T1b.

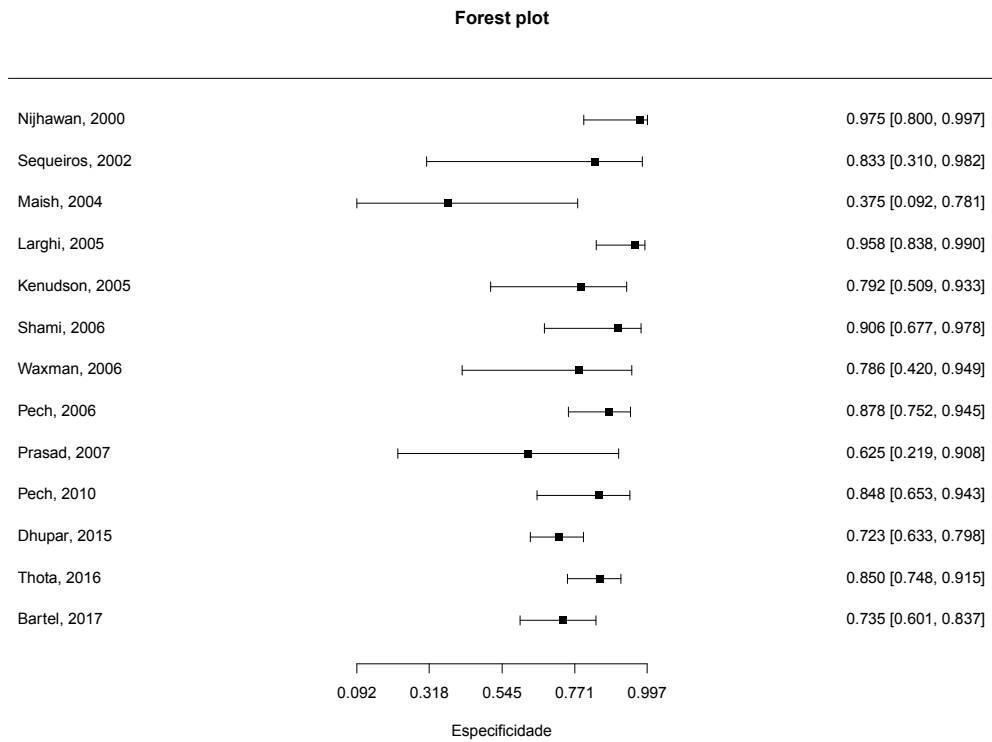


Figure 9 - Specificity of T1b.

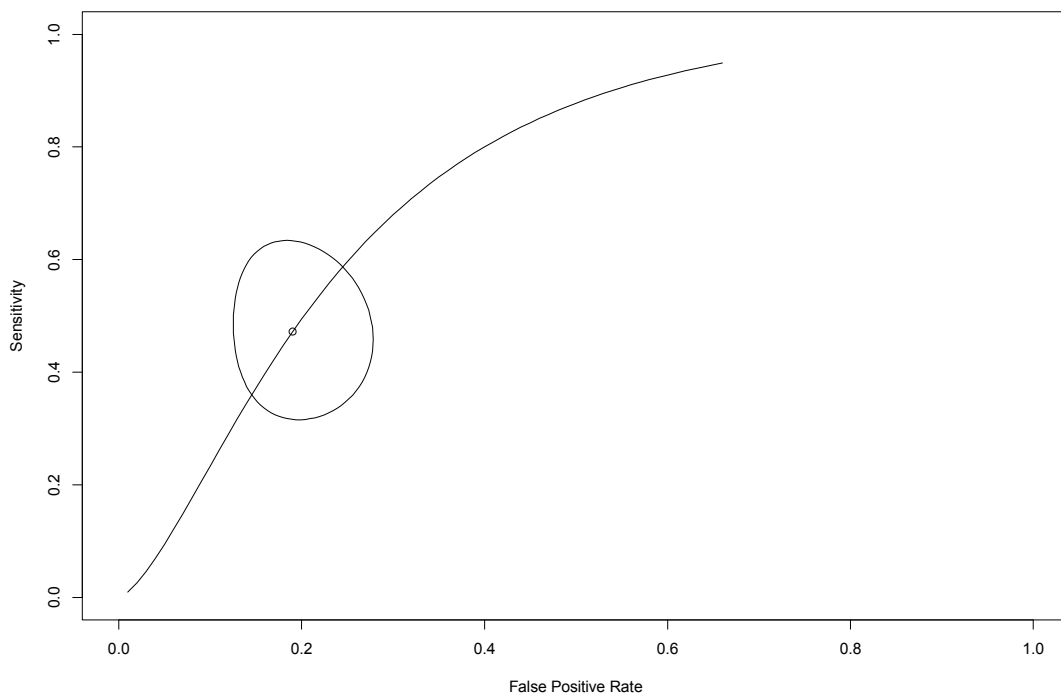


Figure 10 - SROC curve for T1b.

When the 13 articles that could be evaluated in the subdivision T1a and T1b were grouped according to the use of conventional echoendoscopy (frequencies between 5 to 12 MHz) and echoendoscopy with miniprobos (frequencies of 20 to 30 MHz), sensitivity of T1a was respectively 48.3% (24.3 - 73.1%) (Fig.11) and 46.8% (25.5 - 69.4%) (Fig. 14), and specificity was respectively 66.2% (52.6 - 77.6%) (Fig. 12) and 76.2% (60.4 - 87%) (Fig. 15), while accuracy was respectively 64.4% (AUC: 0.644) and 68.8% (AUC: 0.688), with a false positive rate of about 40% (Fig.13) and 20% (Fig.16), respectively. For T1b, sensitivity was respectively 46.9% (25.3 - 69.6%) (Fig. 17) and 46.8% (31.1 - 63.2%) (Fig. 20), and specificity was respectively 78.7% (67.3 - 86.8%) (Fig.18) and 82.6% (73.2 - 89.2%) (Fig. 21), while accuracy was respectively 74.5% (AUC: 0.745) and 74.3% (AUC: 0.743), with a false positive rate of approximately 20% for both (Figs. 19 and 22).

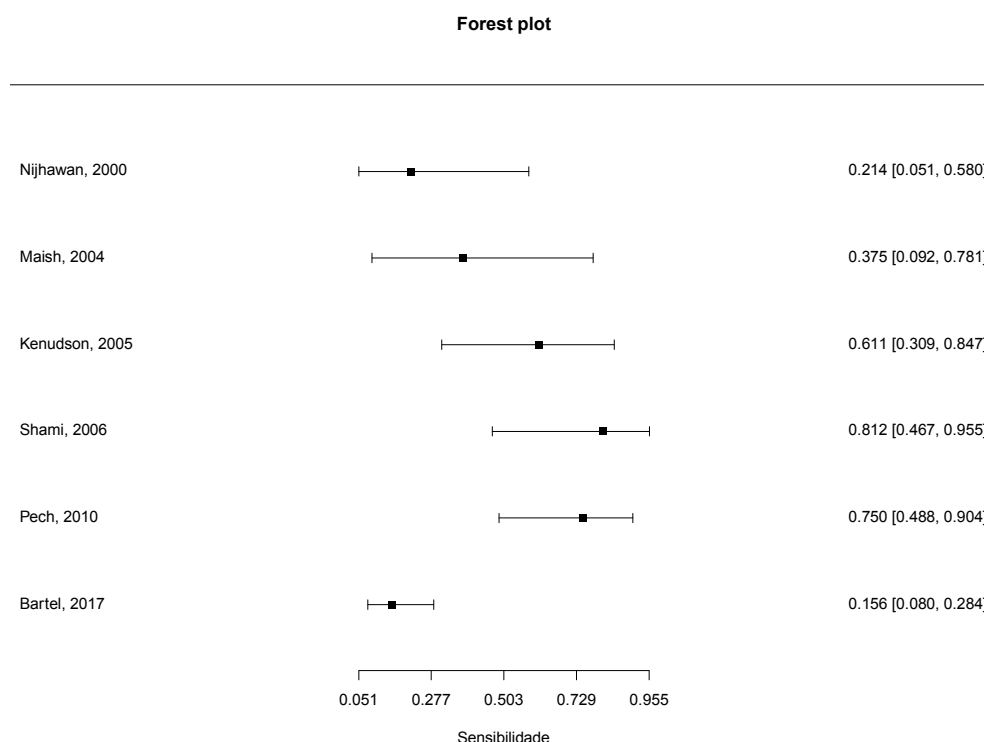


Figure 11 - Sensitivity of T1a, conventional echoendoscopy.

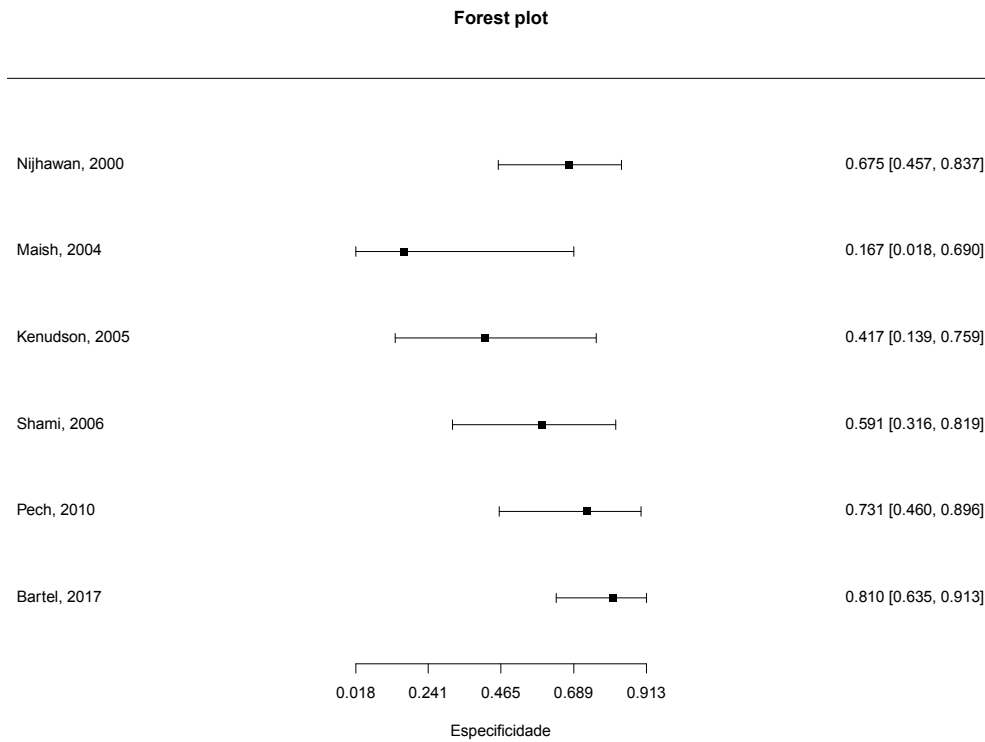


Figure 12 - Specificity of T1a, conventional echoendoscopy.

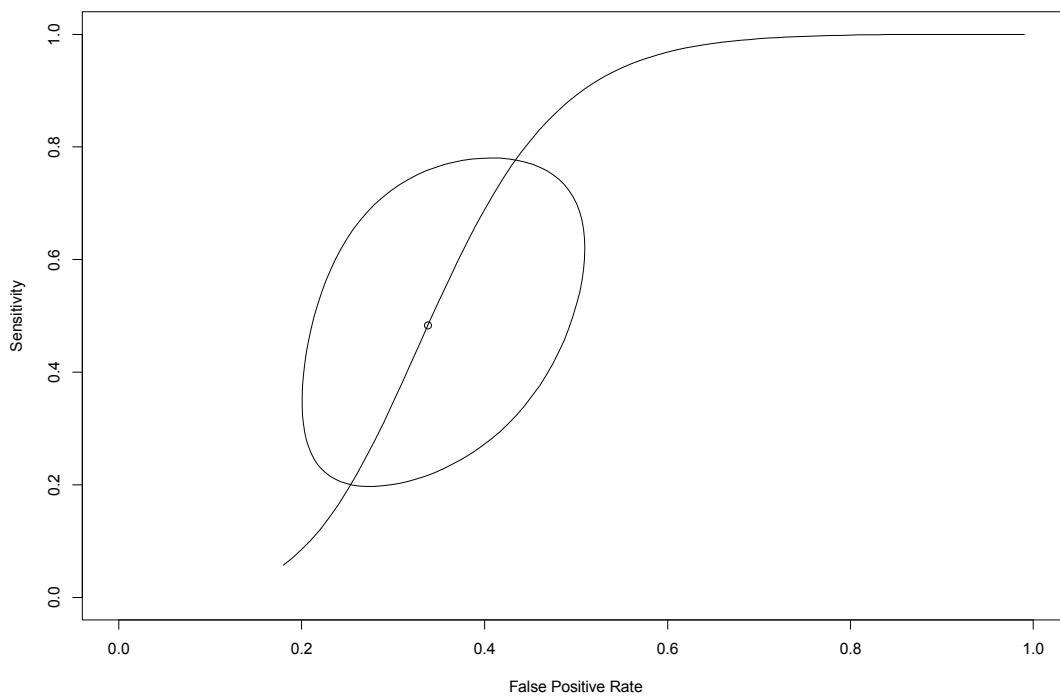


Figure 13 - SROC curve for T1a, conventional echoendoscopy.

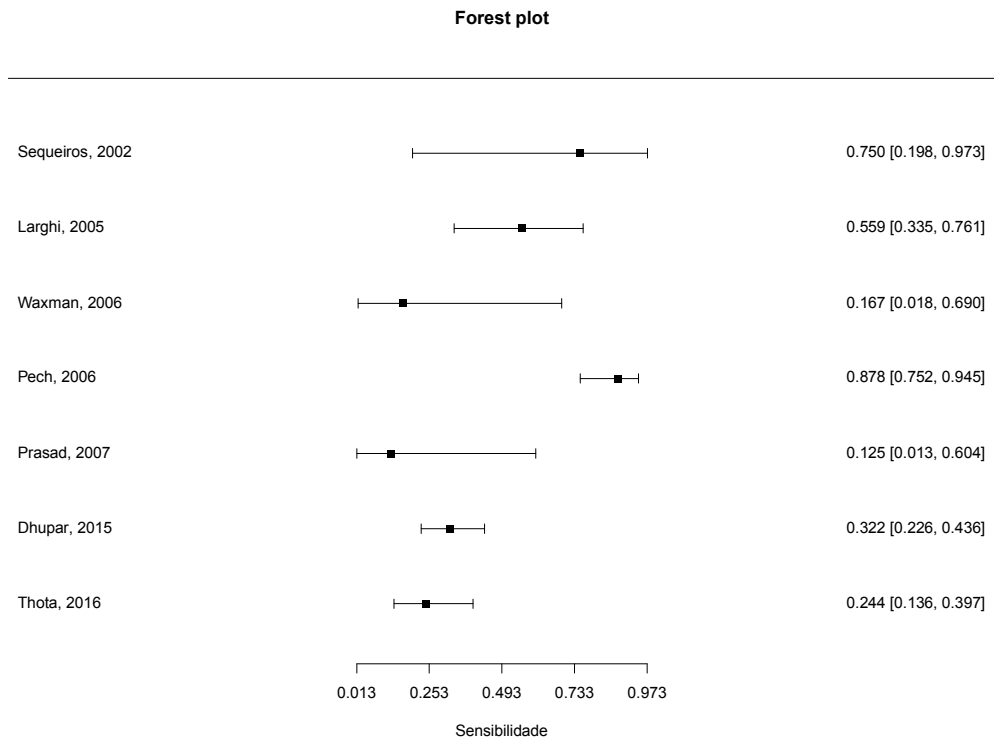


Figure 14 - Sensitivity of T1a, echoendoscopy with high-frequency miniprobos.

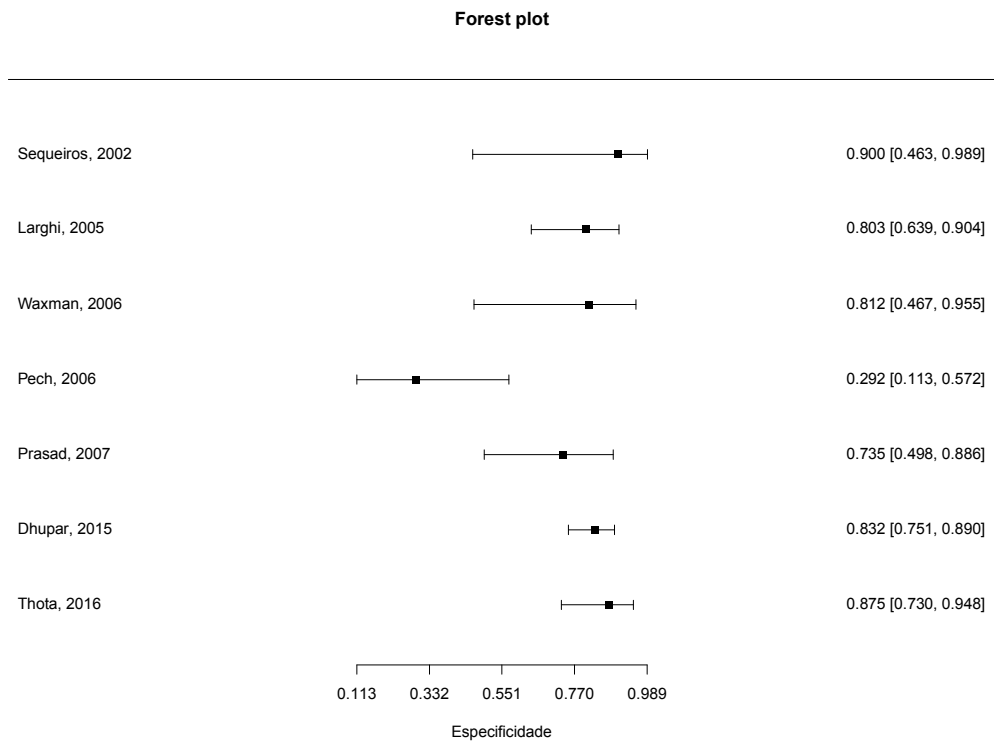


Figure 15 - Specificity of T1a, echoendoscopy with high-frequency miniprobos.

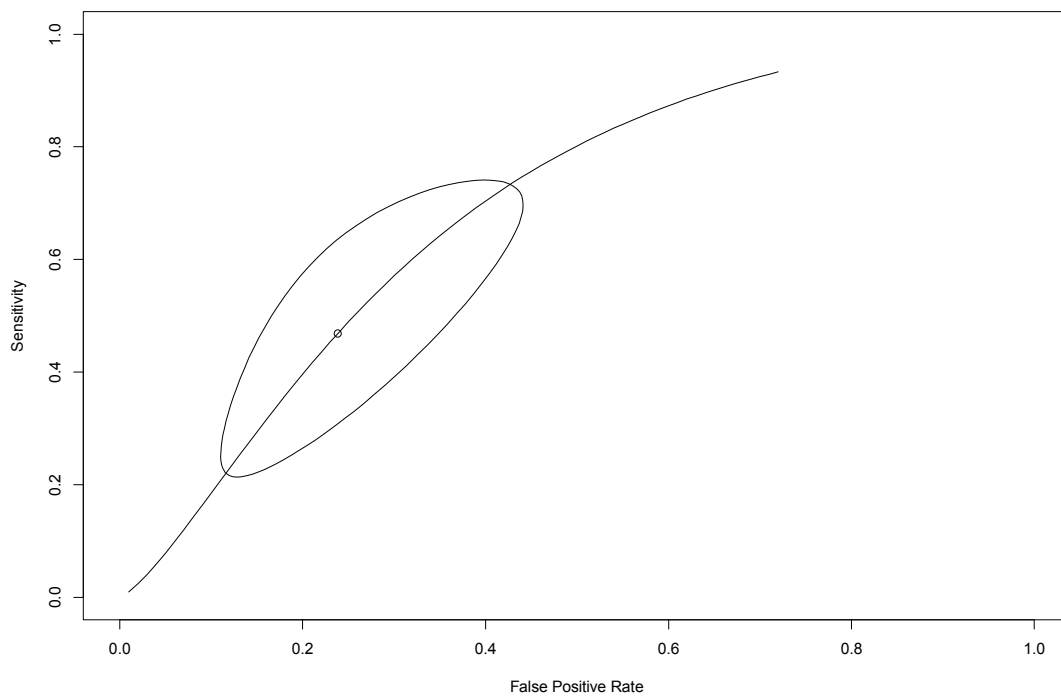


Figure 16 – SRCO curve for T1a, echoendoscopy with high-frequency miniprobos.

Forest plot

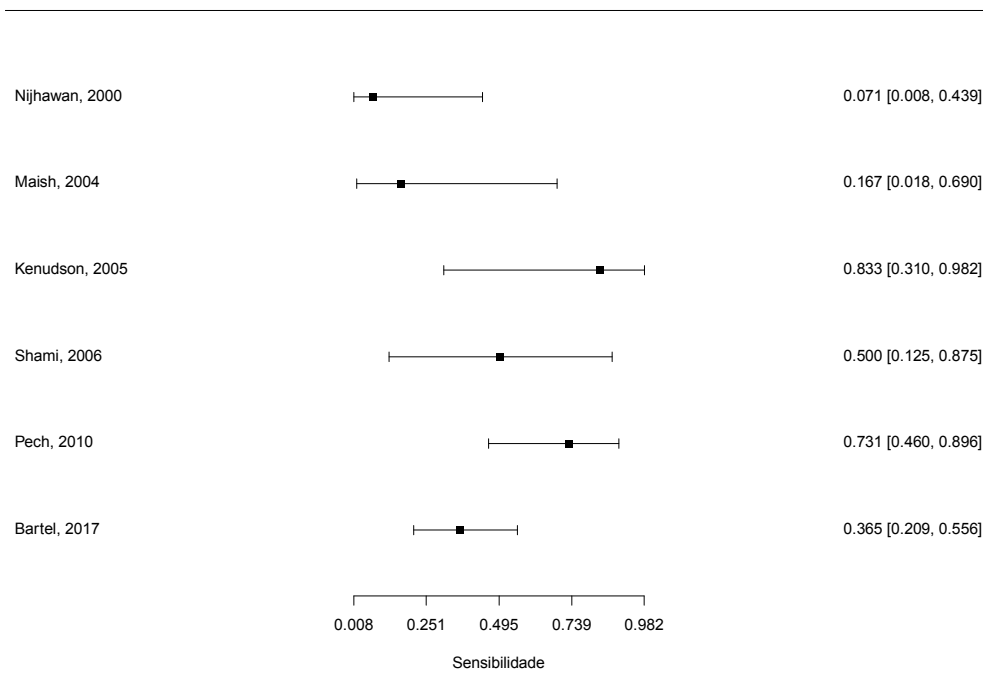


Figure 17 – Sensitivity of T1b, conventional echoendoscopy.

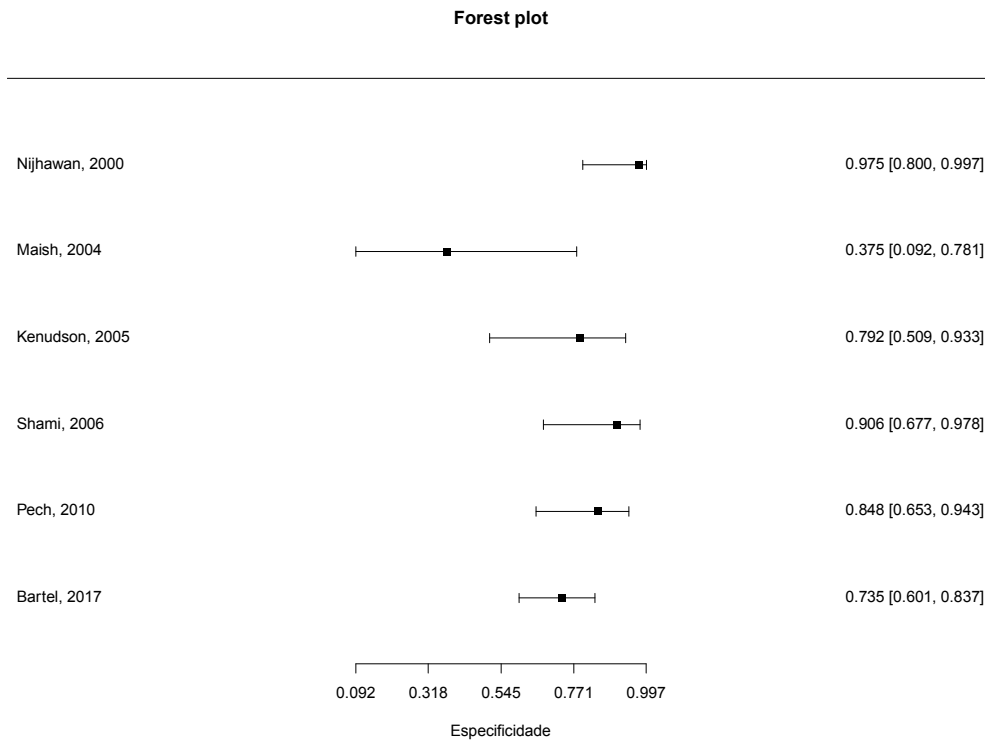


Figure 18 - Specificity of T1b, conventional echoendoscopy.

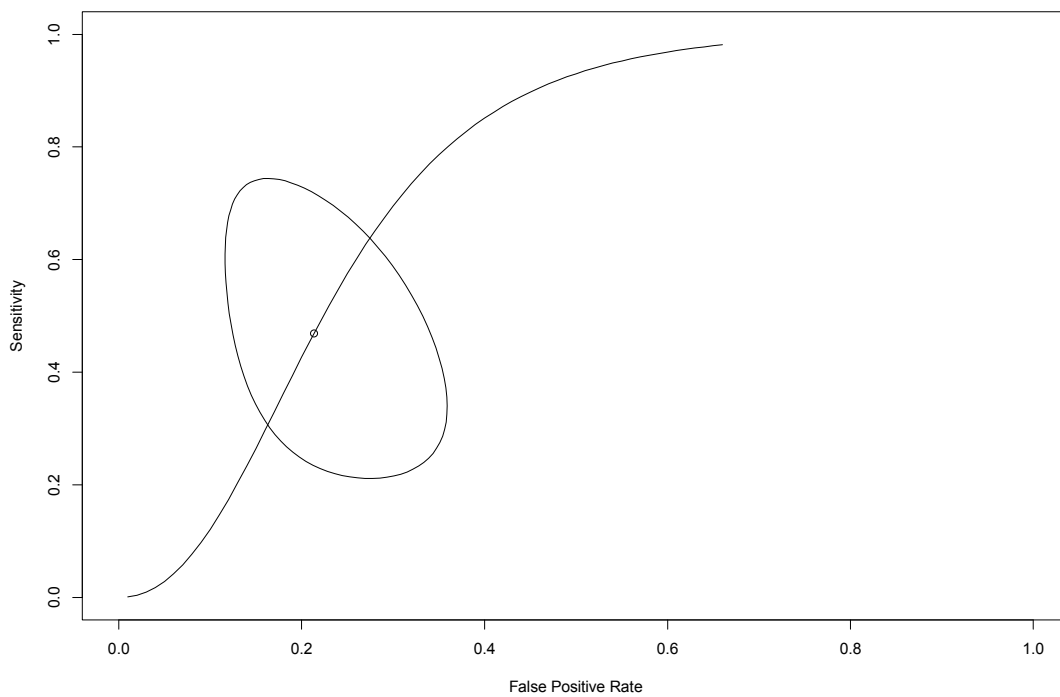


Figure 19 – SROC curve for T1b, conventional echoendoscopy.

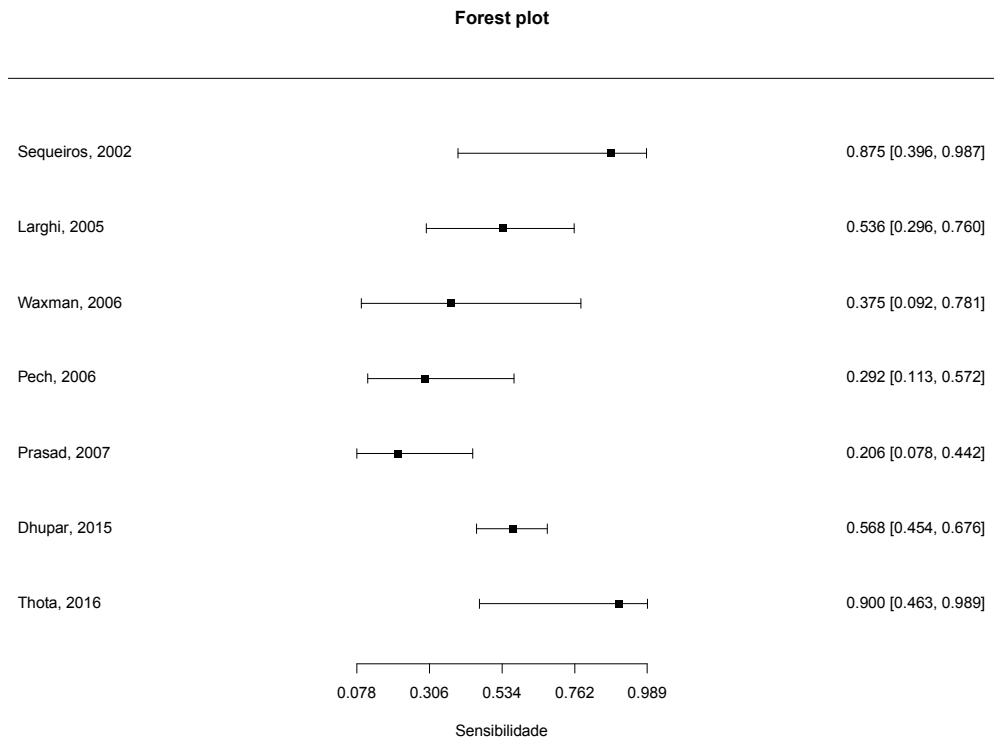


Figure 20 – Sensitivity of T1b, echoendoscopy with high-frequency miniprobos.

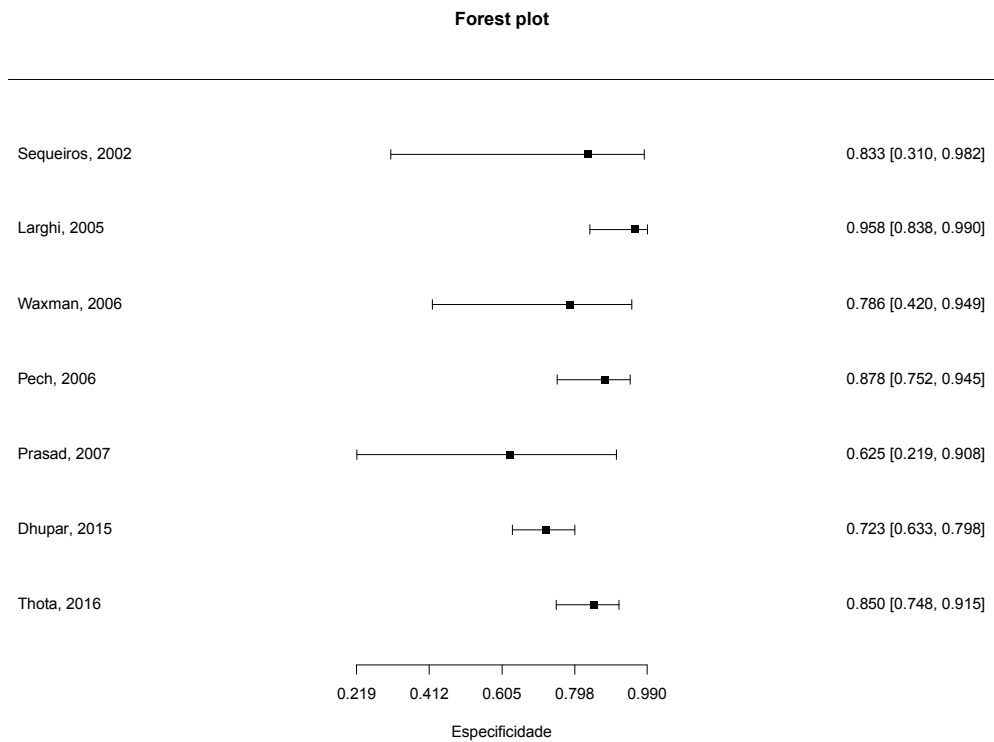


Figure 21 - Specificity of T1b, echoendoscopy with high-frequency miniprobos.

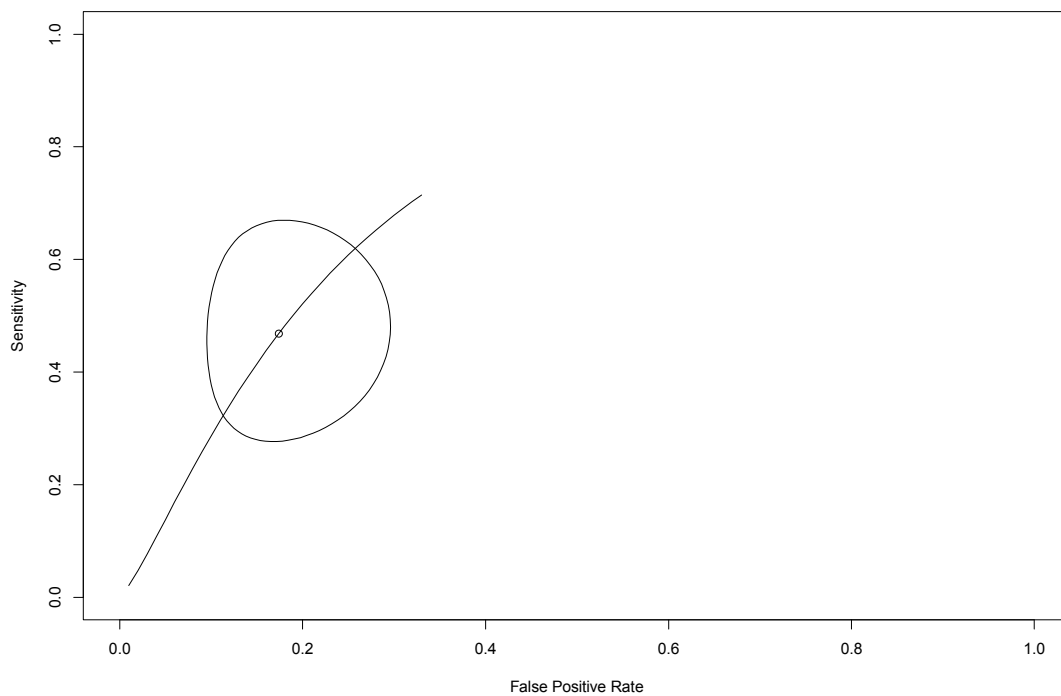


Figure 22 – SROC curve for T1b, echoendoscopy with high-frequency miniprobos.

T2 staging:

For T2 staging, sensitivity was 35.7% (24.2% - 49.2%) and ranged from 16.7 to 87.5% (Fig. 23), and specificity was 89.2% (85.8 - 91.9%) and varied from 16.7 to 87.5% and 83.9 to 97.7%, respectively, in the studies (Fig. 24). Accuracy was 87.1% (AUC: 0.871). LR- was 0.79 [0.66, 0.93] and LR+ was 3.23 [1.93, 5.40]. The false positive rate was below 20% (Fig. 25).

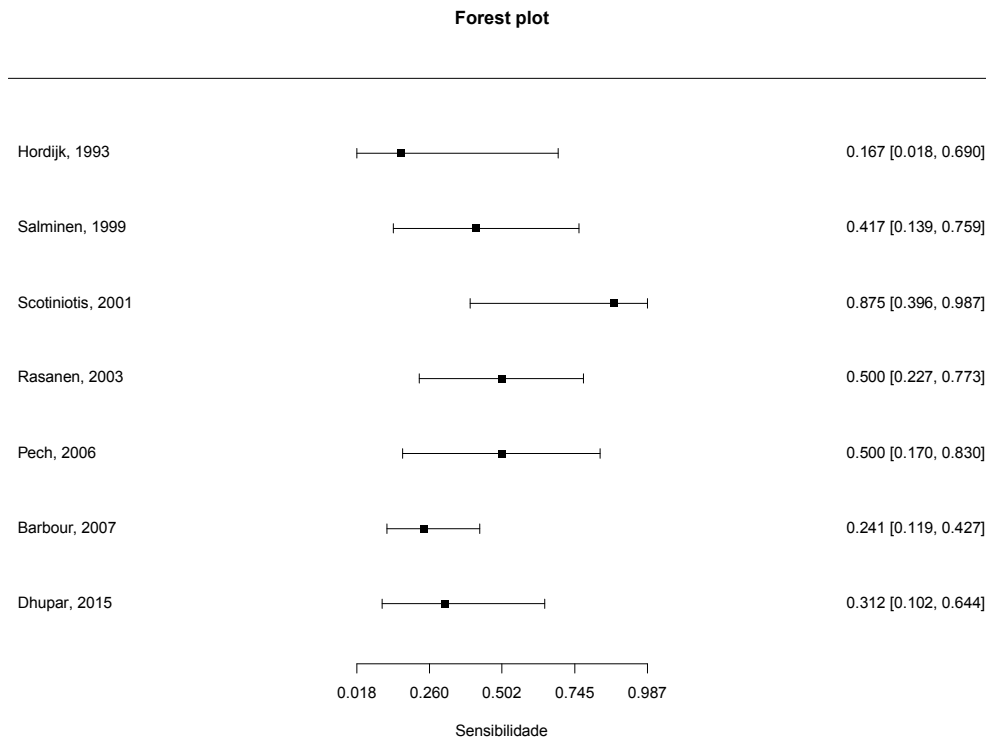


Figure 23 – Sensitivity of T2.

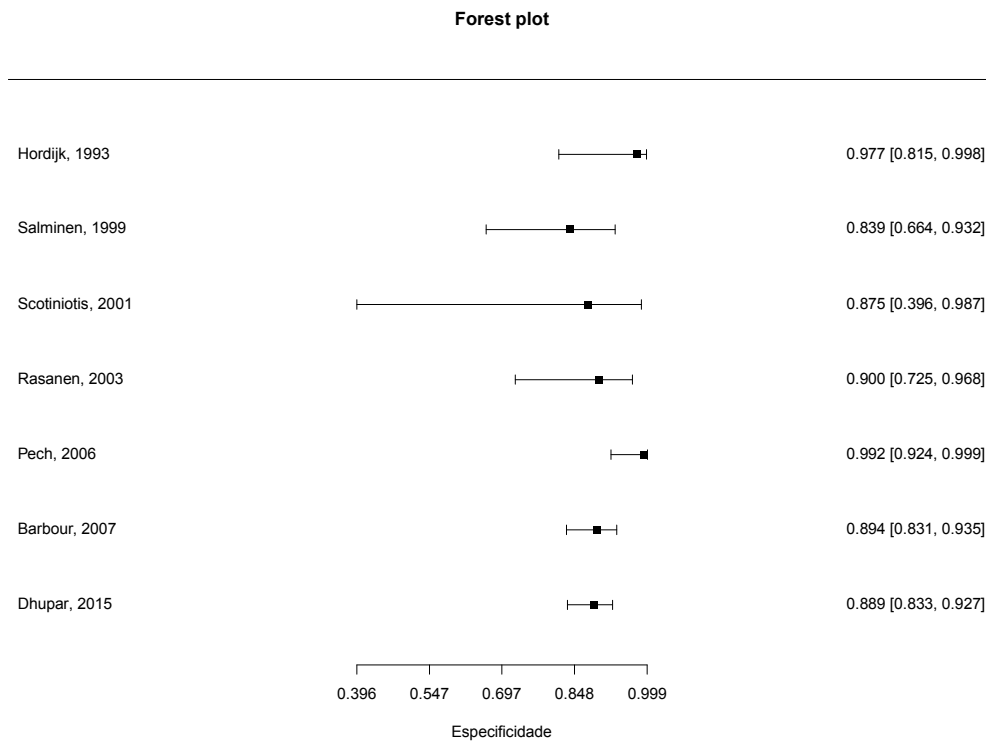


Figure 24 - Specificity T2.

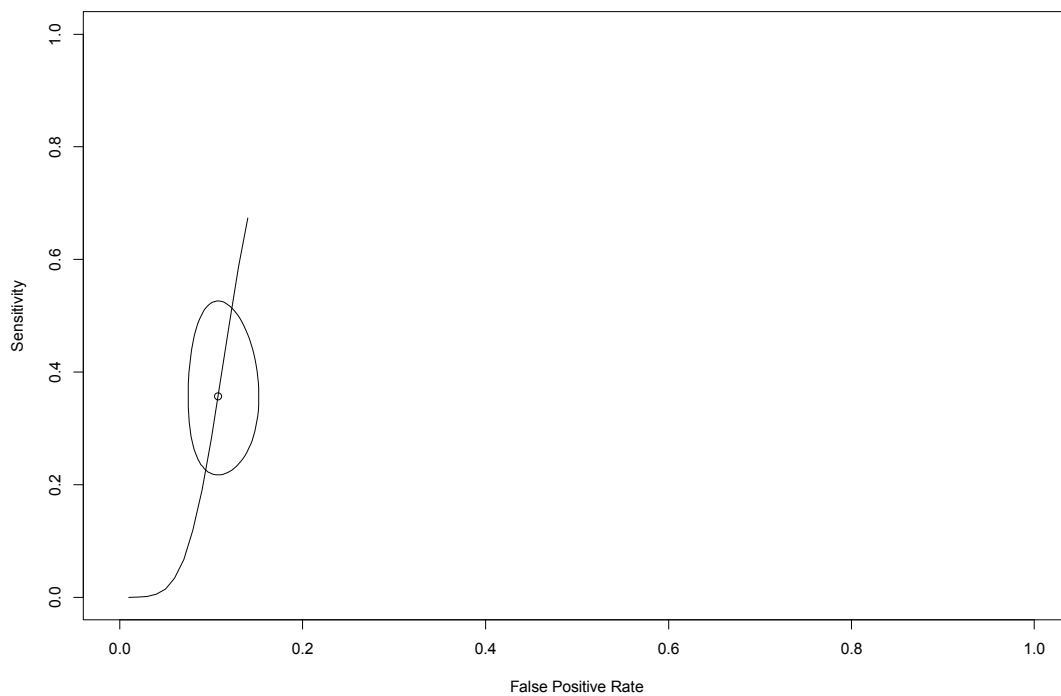


Figure 25 - SROC curve for T2.

T3 staging:

For T3 staging, sensitivity was 82.5% (72.1 - 89.5%) and varied from 62.5 to 91.2% in the studies (Fig. 26). Specificity was 83.0% (61.9 - 93.6%) and varied between 18.8 and 95.8% in the studies (Fig. 27). Accuracy was 87% (AUC: 0.87). RV- was 0.24 [0.16, 0.37] and LR+ was 5.03 [2.00, 12.64]. The false positive rate was below 20% (Fig. 28).

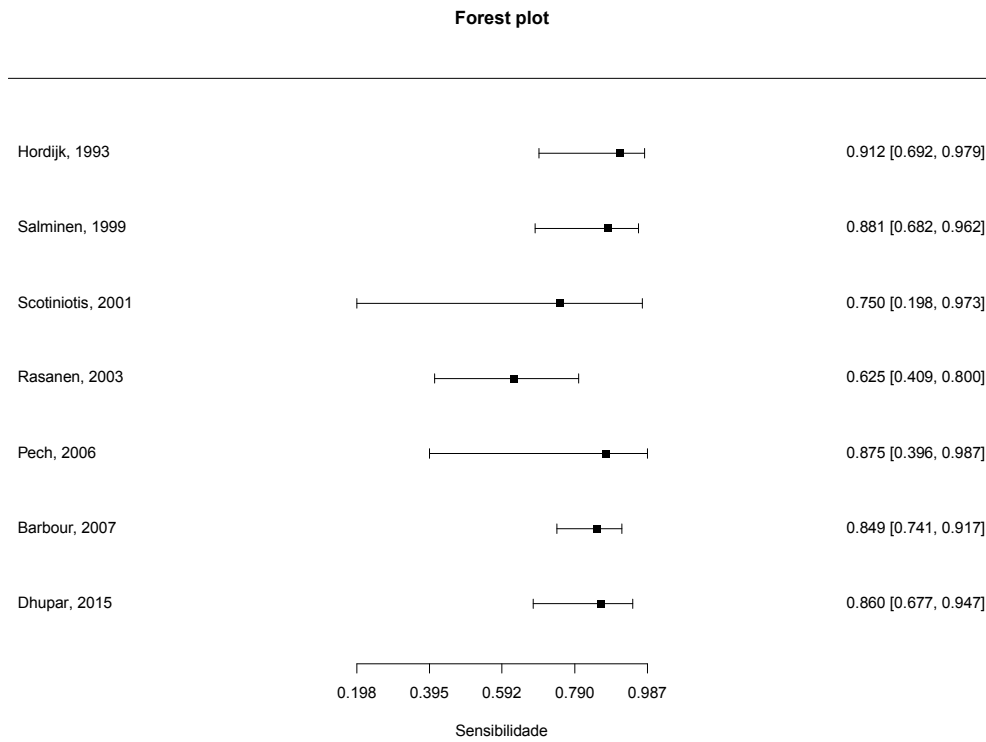


Figure 26 - Sensitivity of T3.

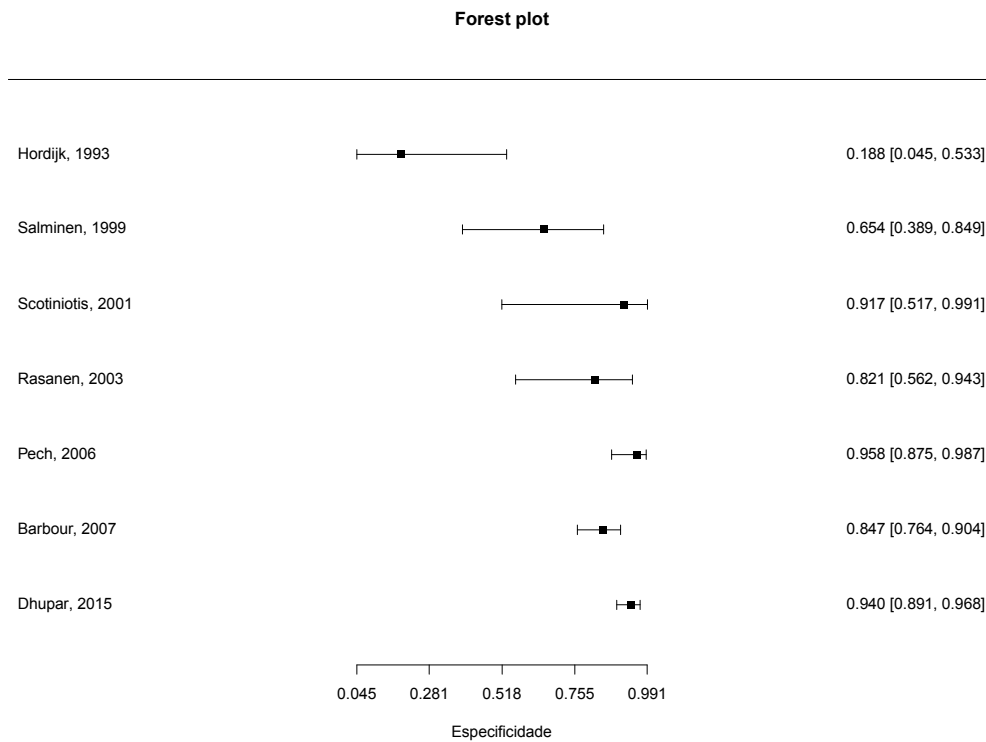


Figure 27 – Specificity of T3.

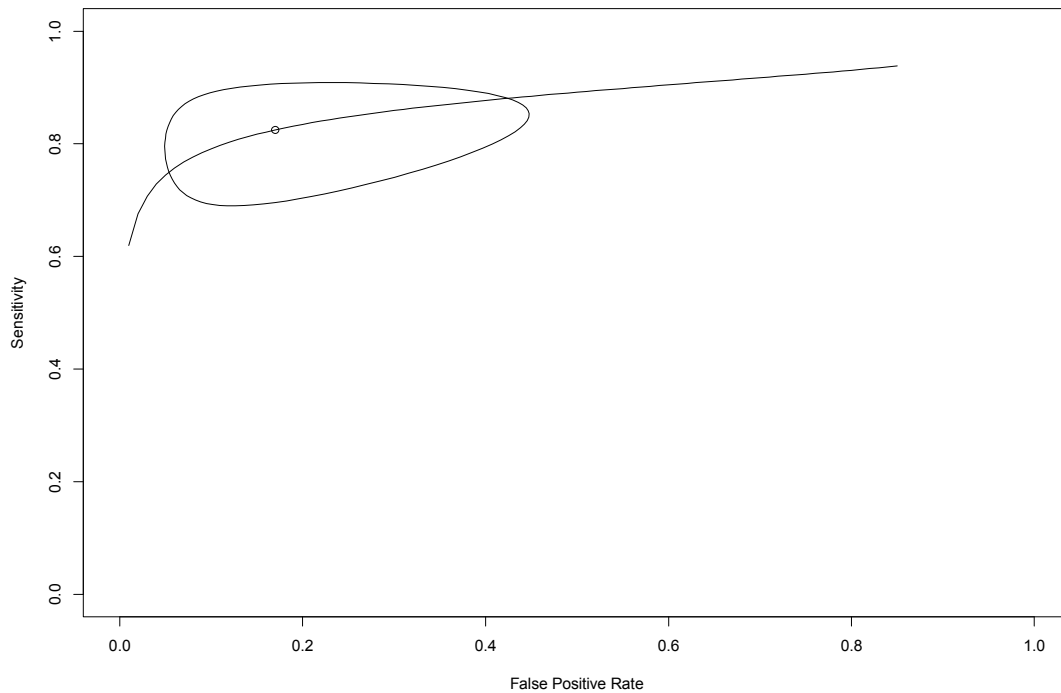


Figure 28 - SROC curve for T3.

T4 staging

To evaluate the staging of T4 tumors, it was necessary to exclude 3 of the 7 articles due to the absence of patients with T4 tumors in two of them and the presence of only one patient in another. Sensitivity was 38.6% (8.3 - 81.3%) (Fig. 29). Specificity was 94% (75 - 98.8%) varying from 77.3 to 99.7% in the studies (Fig. 30). Accuracy was 66.4% (AUC: 0.64). LR- was 0.78 [0.49, 1.25] and LR+ was 5.92 [1.72, 20.32]. The false positive rate was below 10% (Fig.31).

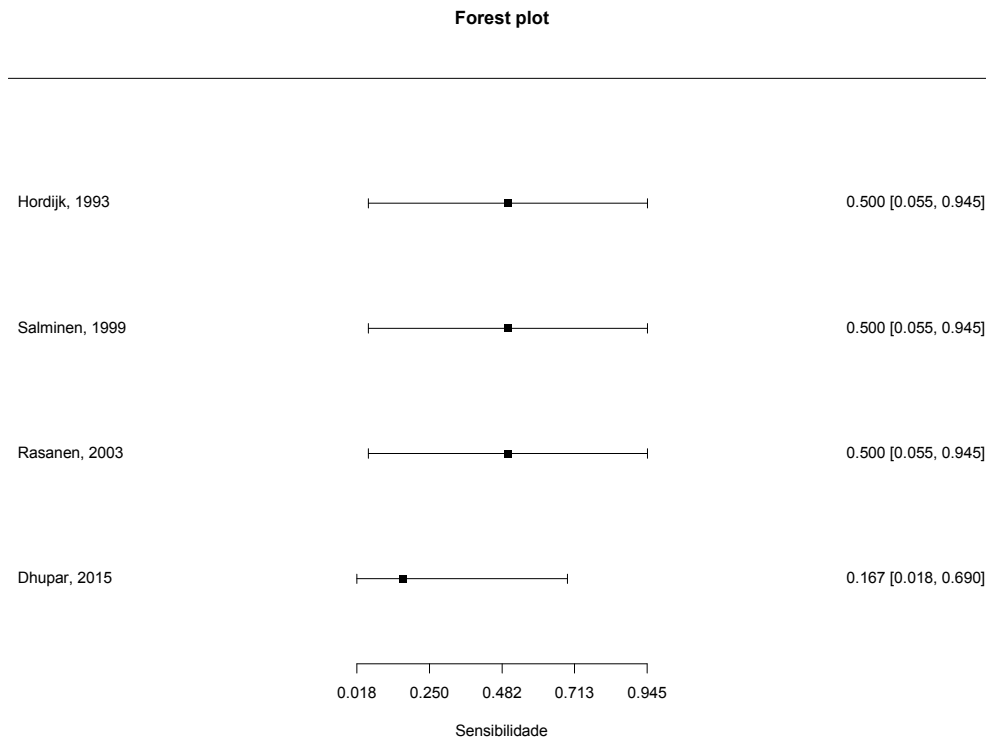


Figure 29 – Sensitivity of T4.

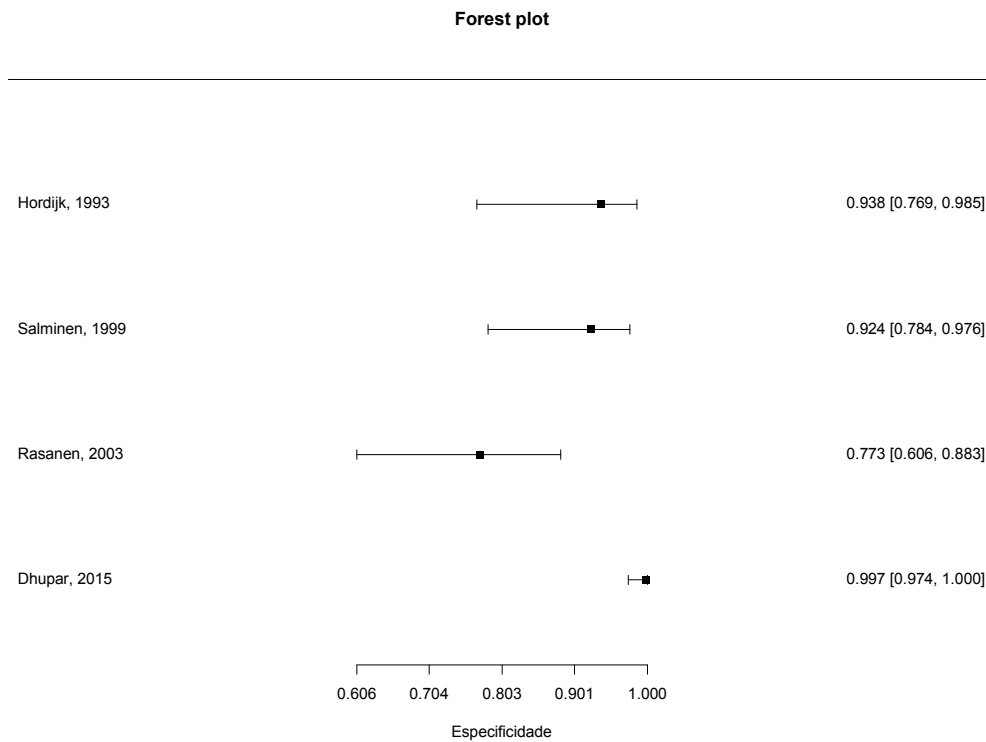


Figure 30 - Specificity of T4.

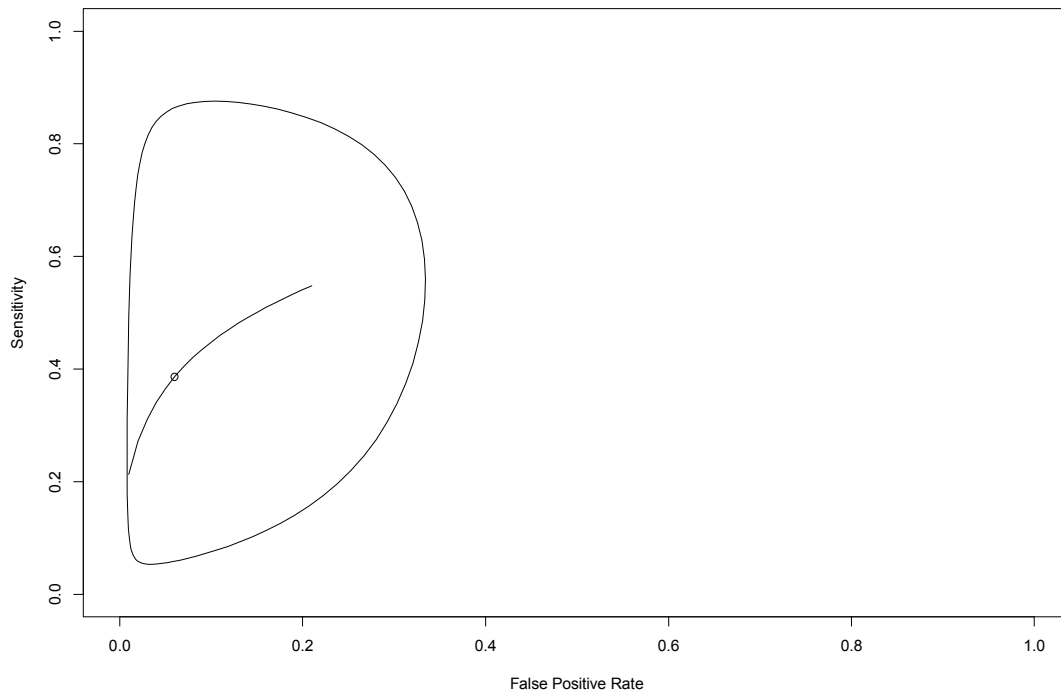


Figure 31 – SROC curve for T4.

N staging

We extracted data from 7 articles for assessment of lymph node involvement whether present or absent. Sensitivity was 77.3% (95%CI: 61.3 - 88%) and varied from 16.7 to 92.9% in the studies (Fig. 32). Specificity was 67.4% (IC95: 53.6% - 78.8%) and varied from 34.6 to 87.5% in the studies (Fig. 33). Accuracy was 77.9% (AUC 0.779). LR- was 0.39 [0.21, 0.74] and LR+ was 2.04 [1.44, 2.88]. The false positive rate was close to 40% (Fig.34).

Forest plot

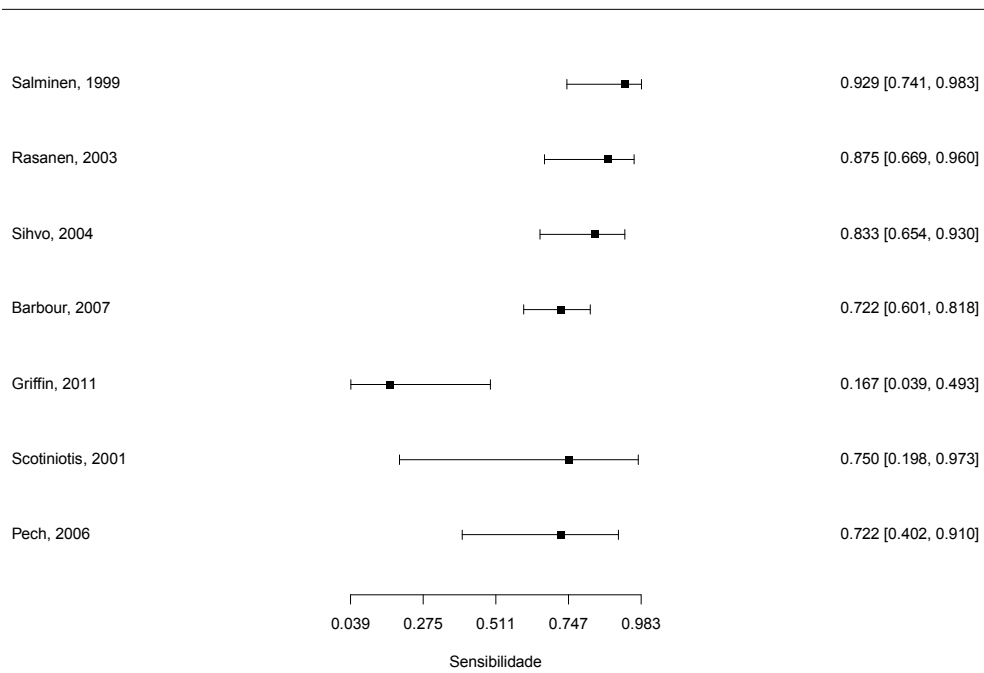


Figure 32 - Sensitivity of N staging.

Forest plot

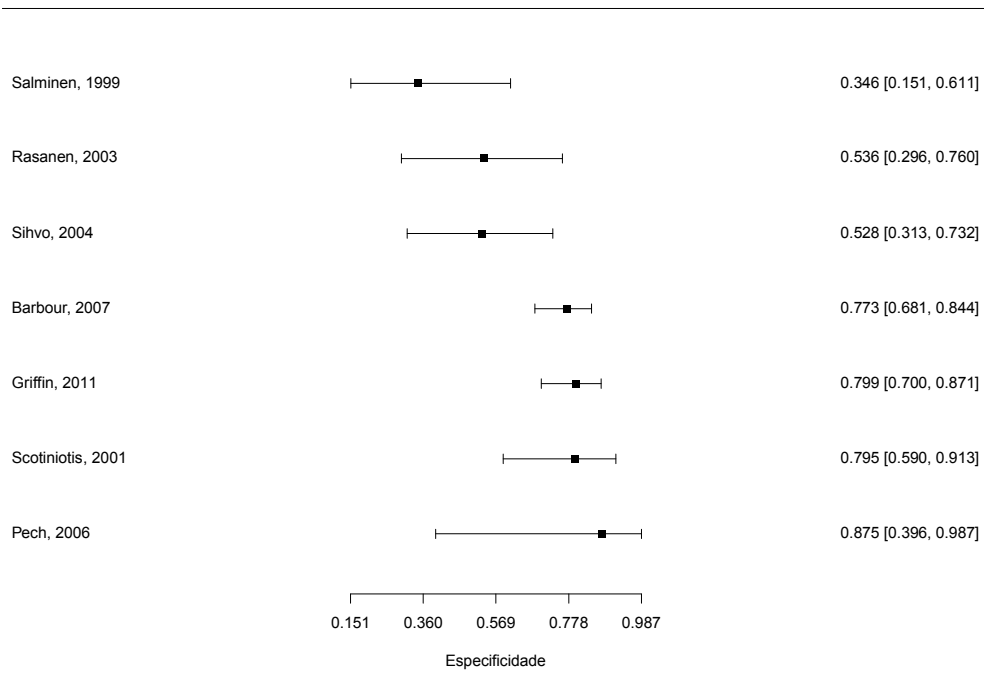


Figure 33 - Specificity of N staging.

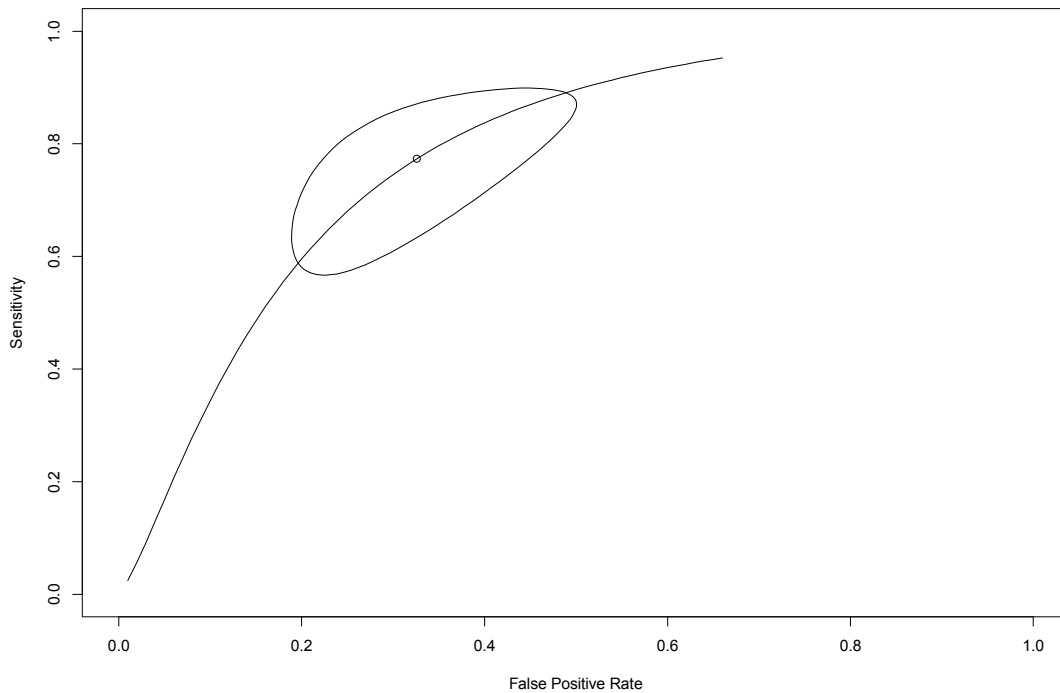


Figure 34 – SROC curve for N staging.

4. Discussion

Esophageal cancer is usually diagnosed in advanced stages because it is not symptomatic in the early stages. In Brazil, there is an additional problem due to the difficulty with access to the health care system and consequent delay in consultations and examinations.

The two major histological subtypes of esophageal cancer are adenocarcinoma and epidermoid carcinoma, which are distinct entities (24), but are generally evaluated together in studies published in the literature. Both have different risk factors and probably biological behavior as well. The higher prevalence of adenocarcinoma in relation to epidermoid carcinoma, in esophagogastric transition, which is more difficult to evaluate by echoendoscopy, may lead to a lower accuracy in the staging of adenocarcinoma.

Salminen *et al.*(25),in 1999, stated that the esophagogastric transition tumor moves along with the diaphragm during respiration, and the angulation of the transition may eventually provide a slightly tangential view in echoendoscopy.

Much of the treatment of this disease correlates with the initial clinical staging, since even endoscopic removal may be curative in selected cases (26-28); in others, the use of neoadjuvant chemo-and radiotherapy may increase the chance of cure (29-34).

On the basis of initial clinical staging, there are 4 major decisions that can be made regarding the management of patients with esophageal cancer: endoscopic curative resection, possible for patients with T1aN0M0; surgical resection without neoadjuvant chemo-and radiotherapy, generally indicated for patients with T1b-2N0M0; surgery after neoadjuvant therapy, generally indicated for T1/2N+M0 or T3N0/+M0 tumors; and palliative treatment for others.

Ideal would be a way of accurately evaluating the degree of tumor involvement and allowing the choice of the best therapeutic option in terms of survival for the patient with this cancer.

In previous studies of diagnostic accuracy of esophageal cancer staging, echoendoscopy always showed a superior performance compared to the other imaging methods for evaluating the extent of tumor penetration of the esophageal wall (T staging) and tumor lymph node involvement (N staging), but not for assessing distant metastasis (M staging) (6,7,9,10).

The present study aimed to evaluate in the world literature the current accuracy of echoendoscopy in the specific staging of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction. The year of publication of the studies was not restricted,

because with the advent of neoadjuvant therapy, we will probably have a smaller number of patients staged by echoendoscopy with tumor resection prior to chemo- and radiotherapy, which would result in a selection bias towards the accuracy of the earliest tumor stages.

The main cause of terms resulting in a small number of articles that allowed the evaluation of the data was the large number of studies evaluating adenocarcinoma and epidermoidcarcinoma as the "same disease."

Regarding the overall accuracy for T staging, our study showed an accuracy of 63.22%, lower than that reported in the specific epidermoid carcinoma meta-analysis (79%) performed by Luo *et al.*(11) in 2016, which in fact confirms the hypothesis that adenocarcinoma would have a greater difficulty in staging by echoendoscopy due to the unfavorable location of the esophagogastric transition.

The clinical impact of correct preoperative staging is very great, as shown in a study by Dhupar *et al.* in 2015 (35), in which 50% of patients with T1a tumors had wrong staging by echoendoscopy and therefore lost the benefit of endoscopic curative resection. Among T1b patients, 26% were staged as T0/T1a and underwent unnecessary endoscopic resection. Crabtree *et al.* (36), in 2011, evaluated survival related to initial clinical staging and concluded that patients staged wrongly besides as T2NO would have a worse survival.

With regard to T1 tumors, echoendoscopy showed a good performance in the sense of correctly excluding the most advanced tumors with a good specificity and low false positive rate, avoiding unnecessary endoscopic resections, but sensitivity varied widely among the studies, which can be explained by peritumoral inflammatory changes as shown in Ardeleanu *et al.*(37), leading to over staging.

When the articles with subdivision into T1a and T1b were analyzed, data with a very large variation in sensitivity and specificity for both subgroups was observed. The low sensitivity of T1a staging is of concern, because if in these patients, echoendoscopy were used alone, more than 50% of them would be erroneously referred for esophagectomy, depriving them of a less invasive treatment. Therefore, mucosectomy has been indicated as the best way of staging early tumors (38-41), and even for curative purposes, since for T1a tumors, the risk of lymph node metastasis is very low, as demonstrated by Griffin *et al.* (22), and since there are excellent long-term results, as demonstrated by Pech *et al.* (26), who followed 1000 patients endoscopically resected. The 2016 Guideline of the American College of Gastroenterology (42) reinforces this idea and states that the use of echoendoscopy and other imaging methods in the staging of Barrett's esophagus with nodular areas have not shown benefits, and due to the possibility of over and under staging, the findings of these methods cannot discourage the performance of mucosectomy.

Sensitivity was very low in T2 staging, in agreement with findings from several publications on the difficulty of staging esophageal tumors (43-46), both adenocarcinoma and squamous cell tumors clinically classified as T2. The only article showing a sensitivity greater than 50%, Scotinotis *et al.* (47), included only 6 patients in the analysis. Specificity was more adequate, varying from 83.9 to 97.7% with a low false positive rate. The management of patients with T2 stage depends largely on lymph node involvement, because in the N+ stage, neoadjuvant therapy would be indicated. Therefore, patients staged clinically by echoendoscopy as T2N0 are a dilemma, since both T and N staging have very low sensitivity. The indication of neoadjuvant therapy for these patients due to the high N+ rate in surgical resection remains controversial (44,46,48), and in a meta-analysis from 2018, Lv *et al.* (48) demonstrated that neoadjuvant therapy for cT2N0

patients was not able to increase 5-year survival. The ideal would be an improvement in the performance of the preoperative evaluation, which can be achieved either with technological advances in imaging methods or with the identification of early tumors with a greater potential to benefit from neoadjuvant treatment as commented by Robb *et al.* (49).

Tumors staged as T3 by echoendoscopy showed the best accuracy if we evaluated the LR- and LR+ values, which were respectively 0.24 [0.16, 0.37] and 5.03 [2.00, 12.64]. These findings were similar to those of the previous meta-analysis by Puli *et al.*, which demonstrated better results for locally advanced tumors (7).

Unfortunately for T4 staging, the small number of patients in the studies allowed only specificity to be assessed, which varied from 77.3 to 99.7%. This small number was probably due to the fact that advanced tumors in noninvasive imaging tests, such as CT or MRI, would not be submitted to echoendoscopy, since this examination would not change the therapeutic course. In addition, stenosing tumors, which show a prevalence of around 30% (50, 51), do not allow complete staging by echoendoscopy, but are usually T3 or T4 tumors (52-55), which is why tumor dilation for complete staging is questionable.

For N staging, the 7 articles that allowed evaluation showed an accuracy of 77.9%, close to that found by Luo *et al.* (11), i.e., 71%, in a specific meta-analysis on epidermoid carcinoma. These data in the present study can be explained by the absence of well-established criteria for considering a lymph node with tumor involvement and no fine-needle aspiration (FNA) of suspected peritumoral lymph nodes in any of the studies, knowing that in some cases, FNA is not indicated since the needle could pierce the primary tumor and increase the risk of a false positive result. The improvement of diagnostic accuracy with FNA of suspected lymph node is already well established in the literature. In a 2008 meta-analysis, Puli *et al.* (7) demonstrated sensitivity and specificity above 95%

when the study included FNA of suspected lymph nodes. Considering that the presence of affected lymph nodes completely changes the therapeutic approach, it is essential that every effort is made for a correct staging, where there should always be a joint evaluation of the imaging results as well as multidisciplinary discussion.

5. Conclusions

The overall accuracy of echoendoscopy in the T stage of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction was low, but when the data of the articles allowed us to evaluate the stages separately, an accuracy of close to 90% for T1, T2 and T3 tumors was obtained. Although echoendoscopy is considered the best method for T staging of esophageal tumors, particularly in adenocarcinoma, it presents many limitations in the early stages (T1a x T1b), and whenever possible, mucosectomy or submucosal dissection should be used in conjunction to avoid unnecessary esophagectomies.

N staging showed an accuracy below 80%, but the lack of echoendoscopy-guided FNA and well-defined echoendoscopic criteria for lymph nodes with tumor involvement in the articles evaluated was a clear limitation in relation to precise conclusions.

6. Perspectives

Further studies are needed to define the predictive characteristics of early tumors and good response to neoadjuvant therapy so that it is appropriately indicated.

The evolution of technology may be the only way to achieve an improvement in preoperative staging, since echoendoscopy, which has been around since the 1980s, is already performed in large centers by endoscopists with extensive experience in the examination. The limitations of echoendoscopy appear to have reached a diagnostic threshold, and even innovations such as increasing probe frequency of the

echoendoscope have not been sufficient for substantial changes in the accuracy of the method.

AUTHOR/YEAR (*)	COUNTRY	TYPE	N	FREQUENCY	HISTOLOGY	MEAN AGE	MEN (%)
Hordijk, 1993 (54)	NETHERLANDS	PROSPECTIVE	23	7.5MHz-12MHz	SURGERY	62.1	75.8
Salminen, 1999 (25)	FINLAND	PROSPECTIVE	32	7.5MHz-12MHz	SURGERY	58	96.8
Heidemann, 2000 (56)	SWITZERLAND	RETROSPECTIVE	29	7.5MHz-12MHz	SURGERY	ND	ND
Nijhawan, 2000 (39)	USA	PROSPECTIVE	25	7.5MHz-12MHz	EMR	67	84
Scotiniotis, 2001 (23)	USA	RETROSPECTIVE	6	7.5MHz-12MHz	SURGERY	64	90.9
Sequeiros, 2002 (57)	USA	NOT DESCRIBED	5	20MHz	SURGERY	ND	ND
Rasanen, 2003 (58)	FINLAND	PROSPECTIVE	32	ND	SURGERY	ND	ND
Sihvo, 2004 (59)	FINLAND	PROSPECTIVE	43	ND	SURGERY	61.4	75
Heeren, 2004 (60)	NETHERLANDS	RETROSPECTIVE	89	7.5MHz-12MHz	SURGERY	64.8	77.5
Maish, 2004 (61)	USA	RETROSPECTIVE	5	7.5MHz-12MHz	EMR	69	85.71
Larghi, 2005 (27)	USA	RETROSPECTIVE	48	5MHz-N; 20MHz-T	SURGERY/EMR	69	75
DeWitt, 2005 (62)	USA	RETROSPECTIVE	90	ND	SURGERY	61	82.35
Kenudson, 2005 (63)	USA	RETROSPECTIVE	14	5MHz-12MHz	EMR	74	50
Pech, 2006 (64)	GERMANY	PROSPECTIVE	62	7.5MHz-12MHz	SURGERY/EMR	64	80
Waxman, 2006 (65)	USA	PROSPECTIVE	9	20MHz	SURGERY/EMR	69	ND
Shami, 2006 (66)	USA	PROSPECTIVE	17	5 MHz-12MHz	SURGERY/EMR	70	84
Prasad, 2007 (67)	USA	RETROSPECTIVE	19	7.5MHz-12MHz	EMR	66	76
Barbour, 2007 (68)	USA	RETROSPECTIVE	162	7.5MHz-12MHz	SURGERY	65	82.77
Mennigen, 2007 (69)	GERMANY	RETROSPECTIVE	69	7.5MHz-15MHz	SURGERY	64.7	ND
Pech, 2010 (41)	GERMANY	PROSPECTIVE	25	7.5MHz-12MHz	SURGERY/EMR	66	79
Griffin, 2011 (22)	UK	RETROSPECTIVE	89	7.5MHz-12MHz	SURGERY	65	75.63
Dhupar, 2015 (35)	USA	RETROSPECTIVE	181	5MHz-12 MHz	SURGERY/EMR	66	82.87
Thota, 2016 (70)	USA	RETROSPECTIVE	73	7.5MHz-10MHz-20MHz	EMR	67	86.75
Bartel, 2017 (71)	USA	RETROSPECTIVE	75	7.5MHz-10MHz	SURGERY/EMR	68	86.26

EMR: endoscopic mucosal resection; N: number of patients for which data could be extracted for meta-analysis; ND: data not available; MHz: megahertz; (*): reference

Table 1 Characteristics of included studies.

	SENSITIVITY	SPECIFICITY	LR-	LR+	AUC
T	65.55*	-	-	-	-
T1	64.7%	89.1%	0.44	5.45	0.896
T1a	48.6%	72.6%	0.87	1.5	0.679
T1b	47.2%	81%	0.73	2.74	0.743
T1a conventional	48.3%	66.2%	0.88	1.21	0.644
T1a high frequency	46.8%	76.2%	0.84	1.62	0.688
T1b conventional	46.9%	78.7%	0.8	2.50	0.745
T1b high frequency	46.8%	82.6%	0.67	2.91	0.743
T2	35.7%	89.2%	0.79	3.23	0.871
T3	82.5%	83%	0.24	5.03	0.87
T4	38.6%	94%	0.78	5.92	0.664
N	77.3%	67.4%	0.39	2.4	0.779

•: overall T accuracy; **LR-**: negative likelihood ratio; **LR+**: positive likelihood ratio;
AUC: area under the ROC curve.

Table 2 – Diagnostic accuracy of echoendoscopy in T and N staging for esophageal adenocarcinoma and JEG

REFERENCES:

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al.. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 1º de julho de 2015;1(4):505.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* março de 2015;65(2):87–108.
3. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: A SEER database analysis: Trends in esophageal cancer survival. *J Gastroenterol Hepatol.* junho de 2016;31(6):1141–6.
4. Li Z, Rice TW. Diagnosis and Staging of Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Surg Clin North Am.* outubro de 2012;92(5):1105–26.
5. Parry K., Haverkamp L., Bruijnen R.C.G., Siersema P.D., Offerhaus G.J.A., Ruurda J.P., et al.. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):400–6.
6. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* fevereiro de 2008;98(3):547–57.
7. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479.
8. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al.. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* fevereiro de 2012;75(2):242–53.
9. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al.. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* outubro de 2001;49(4):534–9.
10. Ishihara R, Matsuura N, Hanaoka N, Yamamoto S, Akasaka T, Takeuchi Y, et al.. Endoscopic imaging modalities for diagnosing invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol [Internet].* dezembro de 2017 [citado 15 de novembro de 2018];17(1). Disponível em: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0574-0>
11. Luo L, He L, Gao X, Huang X, Shan H, Luo G, et al.. Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. Zhang L, organizador. *PLOS ONE.* 7 de julho de 2016;11(7):e0158373.
12. Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-Frequency Endoscopic Ultrasonography in the Evaluation of Superficial Esophageal Cancer. *Endoscopy.* maio de 2003;35(5):429–36.
13. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. Accuracy of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Distal and Celiac Axis Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Dig Dis Sci.* setembro de 2008;53(9):2405–14.
14. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* fevereiro de

2008;98(3):547–57.

15. Dyer SM, Levison DB, Chen RY, Lord SJ, Blamey S. Systematic review of the impact of endoscopic ultrasound on the management of patients with esophageal cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. janeiro de 2008;24(01):25–35.

16. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, Greenwald BD, Riddle M. Endoscopic Ultrasound Does Not Accurately Stage Early Adenocarcinoma or High-Grade Dysplasia of the Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. dezembro de 2010;8(12):1037–41.

17. Qumseya BJ, Brown J, Abraham M, White D, Wolfsen H, Gupta N, et al.. Diagnostic performance of EUS in predicting advanced cancer among patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia/early adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. abril de 2015;81(4):865-874.e2.

18. Qumseya BJ, Bartel MJ, Gendy S, Bain P, Qumseya A, Wolfsen H. High rate of over-staging of Barrett's neoplasia with endoscopic ultrasound: Systemic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. maio de 2018;50(5):438–45.

19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al.. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 4 de dezembro de 2009;339(jul21 1):b2700–b2700.

20. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al.. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de outubro de 2011;155(8):529–36.

21. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 6 de setembro de 2003;327(7414):557–60.

22. Griffin S.M., Burt A.D., Jennings N.A. Lymph node metastasis in early esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2011;254(5):731–6.

23. Scotinotis IA, Kochman ML, Lewis JD, Furth EE, Rosato EF, Ginsberg GG. Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc*. dezembro de 2001;54(6):689–96.

24. Siewert JR, Ott K. Are Squamous and Adenocarcinomas of the Esophagus the Same Disease? *Semin Radiat Oncol*. janeiro de 2007;17(1):38–44.

25. Salminen J.T., Färkkilä M.A., Rämö O.J., Toikkanen V., Simpanen J., Nuutinen H., et al.. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of adenocarcinoma of the distal oesophagus and oesophagogastric junction. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(12):1178–82.

26. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al.. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology*. março de 2014;146(3):652-660.e1.

27. Larghi A., Lightdale C.J., Memeo L., Bhagat G., Okpara N., Rotterdam H. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):16–23.

28. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Piessevaux H, Pohl H, et al.. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut*. 1º de setembro de 2010;59(9):1169–77.

29. Dunbar KB, Spechler SJ. The Risk of Lymph-Node Metastases in Patients With High-Grade Dysplasia or Intramucosal Carcinoma in Barrett's Esophagus: A

Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* junho de 2012;107(6):850–62.

30. Hirst J, Smithers BM, Gotley DC, Thomas J, Barbour A. Defining Cure for Esophageal Cancer: Analysis of Actual 5-Year Survivors Following Esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* junho de 2011;18(6):1766–74.

31. Purwar P, Bambarkar S, Jiwnani S, Karimundackal G, Laskar SG, Pramesh CS. Multimodality Management of Esophageal Cancer. *Indian J Surg.* dezembro de 2014;76(6):494–503.

32. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, et al.. Multimodal treatment for resectable esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* julho de 2011;59(7):461–6.

33. van Heijl M, van Lanschot J, Koppert L, van Berge Henegouwen M, Muller K, Steyerberg E, et al.. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg [Internet].* dezembro de 2008 [citado 15 de novembro de 2018];8(1). Disponível em: <http://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2482-8-21>

34. Zhu L-L, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao G-Y, Liu C, et al.. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PloS One.* 2015;10(6):e0128616.

35. Dhupar R., Rice R.D., Correa A.M., Weston B.R., Bhutani M.S., Maru D.M., et al.. Endoscopic ultrasound estimates for tumor depth at the gastroesophageal junction are inaccurate: Implications for the liberal use of endoscopic resection. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(5):1812–6.

36. Crabtree TD, Yacoub WN, Puri V, Azar R, Zoole JB, Patterson GA, et al.. Endoscopic ultrasound for early stage esophageal adenocarcinoma: implications for staging and survival. *Ann Thorac Surg.* maio de 2011;91(5):1509–15; discussion 1515-1516.

37. Ardeleanu V, Francu L, Georgescu C. Neoangiogenesis. Assessment in Esophageal Adenocarcinomas. *Indian J Surg.* dezembro de 2015;77(S3):971–6.

38. Mohiuddin K, Dorer R, El Lakis MA, Hahn H, Speicher J, Hubka M, et al.. Outcomes of Surgical Resection of T1bN0 Esophageal Cancer and Assessment of Endoscopic Mucosal Resection for Identifying Low-Risk Cancers Appropriate for Endoscopic Therapy. *Ann Surg Oncol.* agosto de 2016;23(8):2673–8.

39. Nijhawan P.K., Wang K.K. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(3):328–32.

40. Bergeron E.J., Lin J., Chang A.C., Orringer M.B., Reddy R.M. Endoscopic ultrasound is inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):765–73.

41. Pech O., Günter E., Dusemund F., Ell C. Value of high-frequency miniprobe and conventional radial endoscopic ultrasound in the staging of early Barrett's carcinoma. *Endoscopy.* 2010;42(2):98–103.

42. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* janeiro de 2016;111(1):30–50.

43. Wagner TD, Khushalani N, Yang GY. Clinical T2N0M0 carcinoma of

thoracic esophagus. *J Thorac Dis.* março de 2010;2(1):36–42.

44. Shin S., Kim H.K., Choi Y.S., Kim K., Shim Y.M. Clinical stage T1-T2N0M0 oesophageal cancer: accuracy of clinical staging and predictive factors for lymph node metastasis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2014;46(2):274–9.

45. Hardacker T.J., Ceppa D.K., Okereke I., Rieger K.M., Jalal S.I., LeBlanc J.K., et al.. Treatment of Clinical T2N0M0 Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3739–43.

46. Barbetta A., Schlottmann F., Nobel T., Sewell D.B., Hsu M., Tan K.S., et al.. Predictors of Nodal Metastases for Clinical T2N0 Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg [Internet].* 2018;((Barbetta A.; Schlottmann F.; Nobel T.; Sewell D.B.; Bains M.S.; Bott M.; Isbell J.M.; Jones D.R.; Molena D., molenad@mskcc.org) Department of Surgery, Division of Thoracic Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, United States). Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000847314>

47. Tekola B.D., Sauer B.G., Wang A.Y., White G.E., Shami V.M. Accuracy of endoscopic ultrasound in the diagnosis of T2N0 esophageal cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2014;45(3):342–6.

48. Lv H-W, Xing W-Q, Shen S-N, Cheng J-W. Induction therapy for clinical stage T2N0M0 esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* outubro de 2018;97(40):e12651.

49. Robb WB, Messenger M, Dahan L, Mornex F, Maillard E, D'Journo XB, et al.. Patterns of recurrence in early-s oesophageal cancer after QTRT and surgery compared with surgery alone. *Br J Surg.* janeiro de 2016;103(1):117–25.

50. Bergman JJGHM. The endoscopic diagnosis and staging of oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* janeiro de 2006;20(5):843–66.

51. Siemsen M., Svendsen L.B., Knigge U., Vilmann P., Jensen F., Rasch L., et al.. A prospective randomized comparison of curved array and radial echoendoscopy in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(5):671–6.

52. Yang Y-S, Hu W-P, Ni P-Z, Wang W-P, Yuan Y, Chen L-Q. Esophageal luminal stenosis is an independent prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget [Internet].* 27 de junho de 2017 [citado 19 de novembro de 2018];8(26). Disponível em: <http://www.oncotarget.com/fulltext/14762>

53. Morgan MA, Twine CP, Lewis WG, Lambe R, Oliphant HE, Robinson M, et al.. Prognostic significance of failure to cross esophageal tumors by endoluminal ultrasound: Esophageal EUS failure for cancer. *Dis Esophagus.* setembro de 2008;21(6):508–13.

54. Hordijk ML, Zander H, van Blankenstein M, Tilanus HW. Influence of tumor stenosis on the accuracy of endosonography in preoperative T staging of esophageal cancer. *Endoscopy.* fevereiro de 1993;25(2):171–5.

55. Mariette C., Balon J.M., Maunoury V., Taillier G., Van Seuningem I., Triboulet J.P. Value of endoscopic ultrasonography as a predictor of long-term survival in oesophageal carcinoma. *Br J Surg.* 2003;90(11):1367–72.

56. Heidemann J., Schilling M.K., Schmassmann A., Maurer C.A., Büchler M.W. Accuracy of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of esophageal carcinoma.

Dig Surg. 2000;17(3):219–24.

57. Vazquez-Sequeiros E., Wiersema M.J. High-frequency US catheter-based staging of early esophageal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(1):95–9.

58. Räsänen J.V., Sihvo E.I.T., Knuuti M.J., Minn H.R.I., Luostarinen M.E.S., Laippala P., et al.. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):954–60.

59. Sihvo E.I.T., Räsänen J.V., Knuuti M.J., Minn H.R.I., Luostarinen M.E.S., Viljanen T., et al.. Adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: Positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(8):988–96.

60. Heeren P.A.M., van Westreenen H.L., Geersing G.J., van Dullemen H.M., Plukker J.T.M. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy.* 2004;36(11):966–71.

61. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic Mucosal Resection as a Staging Technique to Determine the Depth of Invasion of Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* novembro de 2004;78(5):1777–82.

62. DeWitt J., Kesler K., Brooks J.A., LeBlanc J., McHenry L., McGreevy K., et al.. Endoscopic ultrasound for esophageal and gastroesophageal junction cancer: Impact of increased use of primary neoadjuvant therapy on preoperative locoregional staging accuracy. *Dis Esophagus.* 2005;18(1):21–7.

63. Mino-Kenudson M., Brugge W.R., Puricelli W.P., Nakatsuka L.N., Nishioka N.S., Zukerberg L.R., et al.. Management of superficial Barrett's epithelium-related neoplasms by endoscopic mucosal resection: Clinicopathologic analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(5):680–6.

64. Pech O., May A., Günter E., Gossner L., Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2223–9.

65. Waxman I., Raju G.S., Critchlow J., Antonioli D.A., Spechler S.J. High-frequency probe ultrasonography has limited accuracy for detecting invasive adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma: A case series. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1773–9.

66. Shami VM, Villaverde A, Stearns L, Chi KD, Kinney TP, Rogers GB, et al.. Clinical Impact of Conventional Endosonography and Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration in the Assessment of Patients with Barrett's Esophagus and High-grade Dysplasia or Intramucosal Carcinoma who have been Referred for Endoscopic Ablation Therapy. *Endoscopy.* fevereiro de 2006;38(2):157–61.

67. Prasad G.A., Buttar N.S., Wongkeesong L.M., Lewis J.T., Sanderson S.O., Lutzke L.S., et al.. Significance of neoplastic involvement of margins obtained by endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2380–6.

68. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, Bains MS, Rusch VW, Brennan MF, et al.. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg.* outubro de 2007;205(4):593–601.

69. Mennigen R., Tuebergen D., Koehler G., Sauerland C., Senninger N.,

Bruewer M. Endoscopic ultrasound with conventional probe and miniprobe in preoperative staging of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2008;12(2):256–62.

70. Thota P.N., Sada A., Sanaka M.R., Jang S., Lopez R., Goldblum J.R., et al.. Correlation between endoscopic forceps biopsies and endoscopic mucosal resection with endoscopic ultrasound in patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and early cancer. *Surg Endosc Interv Tech.* 2017;31(3):1336–41.

71. Bartel M.J., Wallace T.M., Gomez-Esquivel R.D., Raimondo M., Wolfsen H.C., Woodward T.A., et al.. Role of EUS in patients with suspected Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: impact on endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(2):292–8.

Ecoendoscopia na Avaliação Pré-operatória do Adenocarcinoma Esofágico e da Junção Gastroesofágico – Revisão Sistemática e Meta-análise.

Alexandre L. Klamt¹, Jeruza L. Neyeloff², Letícia M. Santos³, Guilherme S. Mazzini⁴, Vinicius J. Campos⁵, Richard R. Gurski⁶

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

- 1- Médico Gastroenterologista do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 2- Médica epidemiologista, Doutora em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 3- Médica Radiologista do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 4- Cirurgião do Aparelho Digestivo do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Doutor em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 5- Cirurgião do Aparelho Digestivo, Mestre em Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
- 6- Chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Coordenador do Grupo de Cirurgia do Esôfago e Estômago do HCPA; Professor Associado e Chefe do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma de esôfago e transição esofagogástrica é um problema de saúde pública global e tem sido a neoplasia de maior aumento na sua incidência nas últimas décadas. Apresenta um mau prognóstico e tem uma baixa taxa de sobrevida em 5 anos. Seu tratamento é baseado no estadiamento clínico pré-operatório, no qual a Ecoendoscopia tem um papel fundamental.

Objetivo: Avaliar o desempenho atual da Ecoendoscopia no estadiamento do adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica.

Método: Revisão sistemática no Pubmed, Embase e Portal BVS com os termos: *Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers, EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies, Endoscopic Ultrasound* com posterior meta análise dos dados encontrados.

Resultados: A acurácia geral do estadiamento T é de 67.61%. Para o T1, a sensibilidade foi de 64.7% e a especificidade de 89.1%, com acurácia de 89.6%. Na subdivisão T1a e T1b a sensibilidade foi respectivamente de 48.6% e 47.2%, a especificidade de 72.6% e 81% e acurácia de 67.9% e 74.3% respectivamente. Para o T2 a sensibilidade e especificidade foram de 35.7% e 89.2% respectivamente, com acurácia de 87.1%. Para o T3 a sensibilidade e a especificidade foram de 82.5% e 83% respectivamente, com acurácia de 87%. Para T4 a sensibilidade e a especificidade foram de 38.6% e 94% respectivamente, com acurácia de 66.4%. Para o estadiamento N a sensibilidade foi de 77.3% e a especificidade de 67.4%, com acurácia de 77.9%.

Conclusão: A Ecoendoscopia apresenta uma acurácia subótima no estadiamento clínico pré-operatório do adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica.

Palavras-chave: Câncer de esôfago, Ecoendoscopia, Metanálise, Acurácia

ABSTRACT

Background: Esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction is a global health problem, with an increase in its incidence in the last decades. It has a poor prognosis and has a low survival rate in 5 years. Its treatment is based on the preoperative clinical staging, in which the Ecoendoscopy plays a fundamental role.

Aim: To evaluate the current accuracy of the echoendoscopy in the staging of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction.

Methods: Systematic review in Pubmed, Embase and BVS Portal with the terms: Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers, EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies, and Endoscopic Ultrasound with subsequent meta-analysis of the data found.

Results: The accuracy of the T staging is 67.61%. For T1 the sensitivity was 64.7% and the specificity was 89.1%, with accuracy of 89.6%. In the subdivision T1a and T1b the sensitivity was respectively 48.6% and 47.2%, the specificity of 72.6% and 81% and accuracy of 67.9% and 74.3% respectively. For T2, the sensitivity and specificity were 35.7% and 89.2%, respectively, with accuracy of 87.1%. For T3, the sensitivity and specificity were 82.5% and 83%, respectively, with accuracy of 87%. For T4 the sensitivity and specificity was 38.6% and 94%, respectively, with accuracy of 66.4%. For staging N the sensitivity was of 77.3% and the specificity of 67.4%, with accuracy of 77.9%.

Conclusion: Echoendoscopy presents suboptimal accuracy in the preoperative staging of esophageal adenocarcinoma and esophagogastric junction.

Keywords: Esophageal cancer, Echoendoscopy, Meta-analysis, Accuracy.

1. Introdução

Dados globais sobre o câncer de esôfago, colocam esta neoplasia em nono lugar em incidência e sexto lugar em mortalidade no ano de 2013, ano em que foram observados 442.000 casos novos e 440.000 mortes relacionadas ao câncer de esôfago (1).

Mais de 90% dos tumores esofágicos tem como subtipo histológico o carcinoma epidermóide ou o adenocarcinoma, sendo que a prevalência muda conforme a localização geográfica (2).

Apesar dos avanços no diagnóstico, a minoria dos pacientes é diagnosticada com doença localmente avançada, o que implica diretamente na sobrevida (3). Para o estadiamento e avaliação da possibilidade de tratamento cirúrgico são usados em conjunto a Ecoendoscopia, Tomografia Computadorizada (TC), e a Tomografia por emissão de pósitrons(PET) (4,5). A Ecoendoscopia tem acurácia superior para o estadiamento T e N, mas insuficiente para avaliação de doença metastática (6–8).

Existem 13 metanálises publicadas na literatura desde 1998 sobre o estadiamento do câncer de esôfago em relação a Ecoendoscopia, porém em nenhuma delas o adenocarcinoma foi avaliado exclusivamente (7–18).

O objetivo deste trabalho, através de uma revisão sistemática e metanálise de estudos publicados na literatura até dezembro de 2018, é de avaliar o desempenho da Ecoendoscopia no estadiamento exclusivo do adenocarcinoma esofágico e junção esofagogástrica.

2. Métodos

2.1. Protocolo e registro.

Esta revisão sistemática e metanálise segue as recomendações do PRISMA

(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (19) e foi inscrita no Registo Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) com o número CRD42018084976.

2.2. Estratégia de Busca e Seleção de Estudos

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no Pubmed, Embase e Portal BVS com as seguintes palavras chaves:

- 1) Câncer de Esôfago (*Esophageal Neoplasm, Esophagus Neoplasms, Esophagus Cancers, Esophageal Cancers*).
- 2) Ecoendoscopia (*EUS, EUS-FNA, Endoscopic Ultrasonography, Echo Endoscopy, Endosonographies, Endoscopic Ultrasound*).

Foram incluídos os artigos em que o estadiamento pela Ecoendoscopia tenha confirmação histopatológica final por cirurgia, dissecação de submucosa (ESD) ou mucosectomia (EMR). Estudos que permitam uma realização de uma tabela 2x2 para o cálculo do verdadeiro-positivo (VP), falso-positivo (FP), falso-negativo (FN) e verdadeiro-negativo (VN) também foram incluídos. Foram excluídos artigos de revisão, resumos, editoriais ou cartas, relatos de caso e publicações escritas em outros idiomas que não Português, Inglês ou Espanhol.

No PUBMED, em relação ao termo Câncer de Esôfago e Ecoendoscopia quando usados ide forma combinada, foram encontrados ao todo 1.873 artigos. No Embase esta combinação encontrou 3.632 artigos e no Portal BSV encontrou 2.294 artigos. As citações foram importadas para o Zotero (Roy Rosenzweig Center for History and New Media, Department of History and Art History at George Mason University) e as duplicatas foram removidas sendo obtido para análise inicial 5.001 artigos. A busca eletrônica foi complementada com busca manual em listas de referência dos artigos chaves e artigos usados na revisão bibliográfica.

Quando estudos utilizavam o mesmo banco de dados com sobreposição no tempo, foi selecionado o trabalho mais recente para inclusão. Dois investigadores independentes (ALK e VJC) realizaram a seleção por meio de revisão de títulos e resumos. Os revisores são fluentes nos três idiomas utilizados na pesquisa. Decisões de elegibilidade e divergências foram reconciliados por meio de discussão entre os dois revisores, sendo que se a dúvida era na avaliação do título e resumo, o artigo era automaticamente selecionado para avaliação do texto completo.

Inicialmente os 5.001 artigos foram avaliados pelo título e resumo, sendo selecionados para avaliação do texto completo 389 artigos. Após a avaliação do texto completo 24 artigos puderam ser utilizados nos cálculos da metanálise. Para cada estudo, foram extraídos os seguintes dados: autor, ano, país, número de pacientes, dados da Ecoendoscopia (verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e falsos negativos), frequência ecográfica utilizada, período entre a Ecoendoscopia e a ressecção, confirmação patológica (EMR, ESD ou cirurgia), TNM utilizado e dados demográficos dos pacientes.

2.3. Desfechos de interesse

Os desfechos primários foram a sensibilidade e especificidade da ultrassonografia endoscópica na avaliação pré-operatória do adenocarcinoma esofágico. O resultado secundário foi a acurácia do teste diagnóstico.

2.4. Avaliação de Qualidade

A Avaliação da Qualidade dos Estudos de Precisão Diagnóstica II (QUADAS II)(20) foi usada para avaliar a qualidade de cada um dos estudos incluídos por dois revisores independentes. Os conflitos foram resolvidos por consenso.

2.5. Análise Estatística

Realizamos todas as análises estatísticas usando o software R versão 3.5.1 (<http://www.R-project.org/>) com os pacotes estatísticos adicionais de Mada versão 0.5.8 e Meta versão 4.9-2. O modelo de efeito aleatório bivariado foi utilizado para estimar a sensibilidade combinada, especificidade, AUC e AUC parcial, juntamente com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. A sensibilidade e especificidade dos estudos individuais foram plotadas para construir a curva ROC sumária (SROC) (sensibilidade como o eixo vertical e 1-especificidade como o eixo horizontal).

Para a avaliação de heterogeneidade foi utilizado o teste I^2 , que descreve a porcentagem da variação total entre os estudos que é devida à heterogeneidade e não ao acaso. Valores negativos de I^2 são iguais a zero, de modo que I^2 fica entre 0% e 100%. Um valor de 0% indica que não há heterogeneidade observada e valores maiores mostram heterogeneidade crescente (21).

3. Resultados

Estadiamento T geral:

Foi possível extrair dados de 13 estudos no que se refere ao estadiamento T como um todo. Na montagem da tabela 2x2 para o cálculo da sensibilidade e especificidade, as células do falso positivo e do verdadeiro negativo foram nulas, fato que se explica devido a todos pacientes terem o diagnóstico de adenocarcinoma e, portanto, não existirem os controles negativos para o teste padrão ouro, que é a avaliação histológica na peça de ressecção endoscópica ou cirúrgica. Permitindo, portanto, apenas o cálculo da sensibilidade.

De um total de 897 pacientes envolvidos nestes 13 artigos, 563 tiveram o estágio T

avaliado de forma correta pela Ecoendoscopia, mostrando uma acurácia geral de 67.61% (Fig.1), a qual variou de 34.18% no estudo de Griffin *et al.* (22) a 100% no estudo de Scotiniotis *et al.* (23). O teste I^2 demonstrou uma heterogeneidade muito grande entre os estudos (78%).

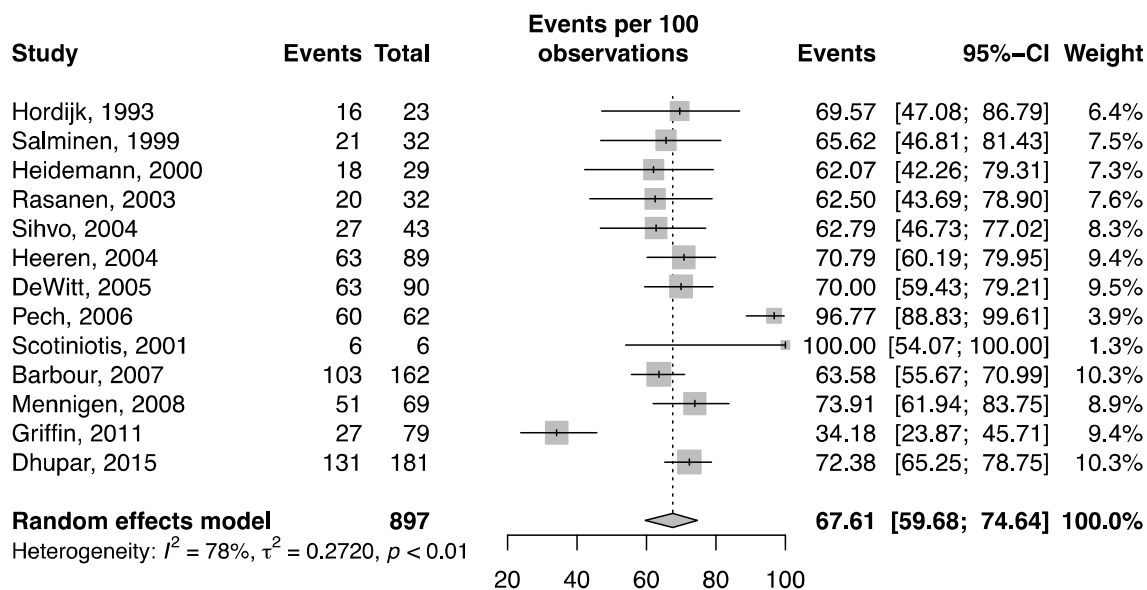


Figura 1 - Acurácia geral estadiamento T.

Estadiamento T1:

Foram encontrados 7 artigos com dados suficientes para avaliar a acurácia específica dos tumores classificados como T1 e 13 artigos permitiram avaliar os dados referentes a subclassificação T1a e T1b.

Para o estadiamento T1 os estudos mostraram uma sensibilidade 64.7% (IC95% 35,5% - 85,9%) a qual variou nos estudos de 18.8% a 99.1% (Fig.2). A especificidade foi de 89,1% (IC95% 83,4% - 93%) e variou nos estudos de 85.5% a 97.4% (Fig.3). A acurácia foi de 89,6% (AUC: 0,896). A Razão de Verossimilhança Negativa (RV-) foi de 0.44 [0.27, 0.73] e a Razão de Verossimilhança Positiva (RV+) foi de 5.45 [3.60, 8.25]. A taxa de falsos positivos menor do que 20%(Fig.4).

Forest plot

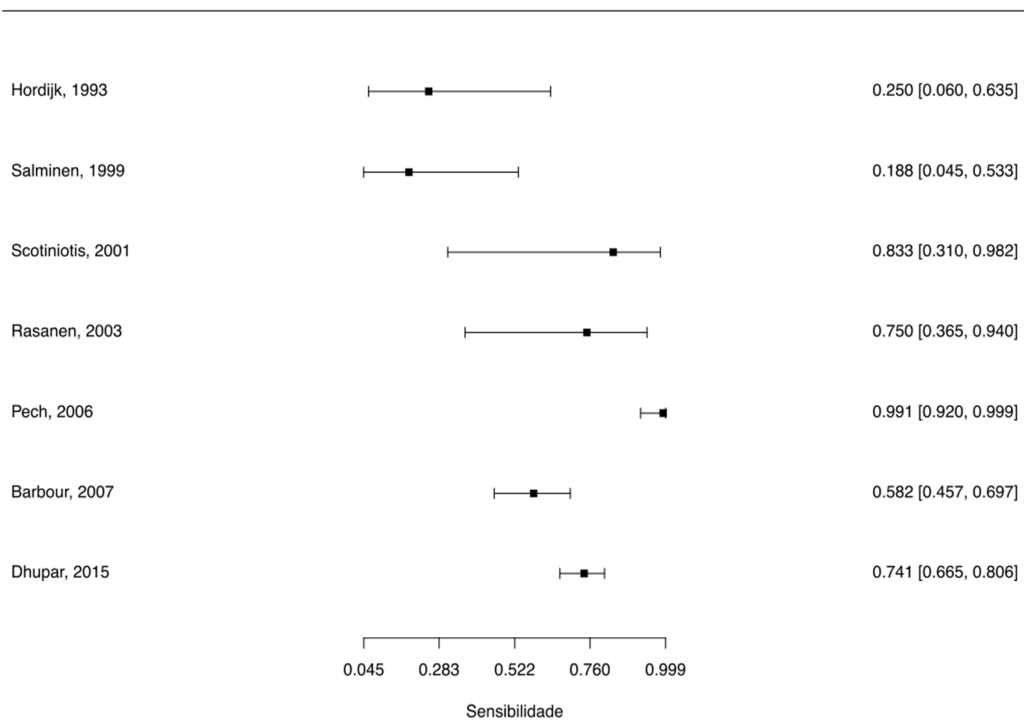


Figura 2 - Sensibilidade T1.

Forest plot

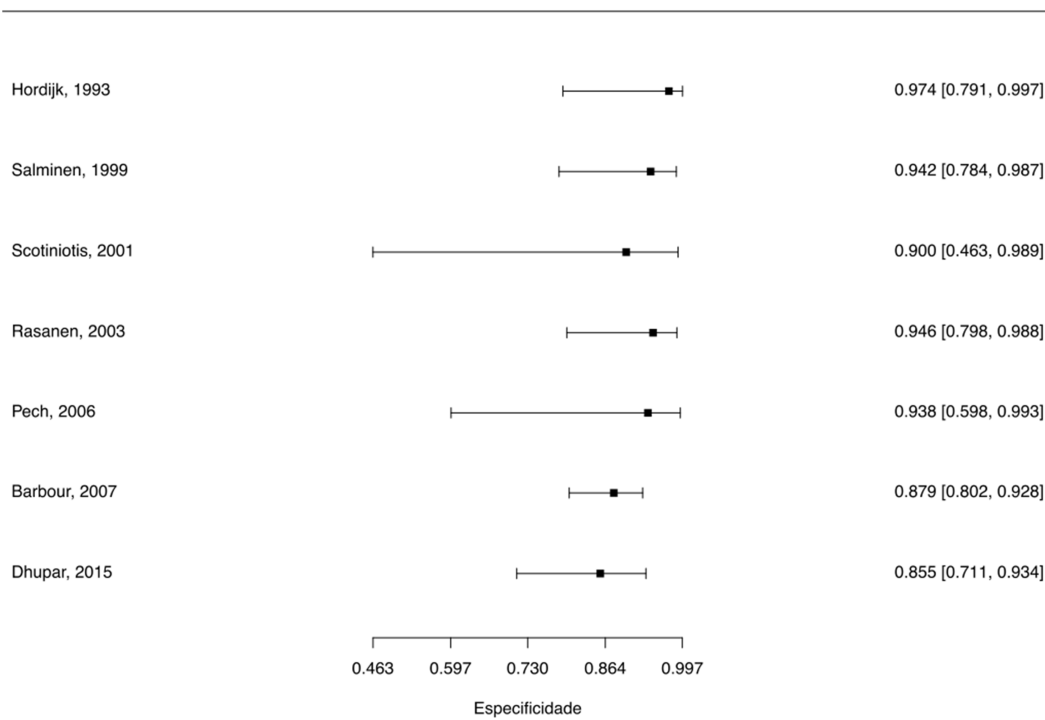


Figura 3 - Especificidade T1.

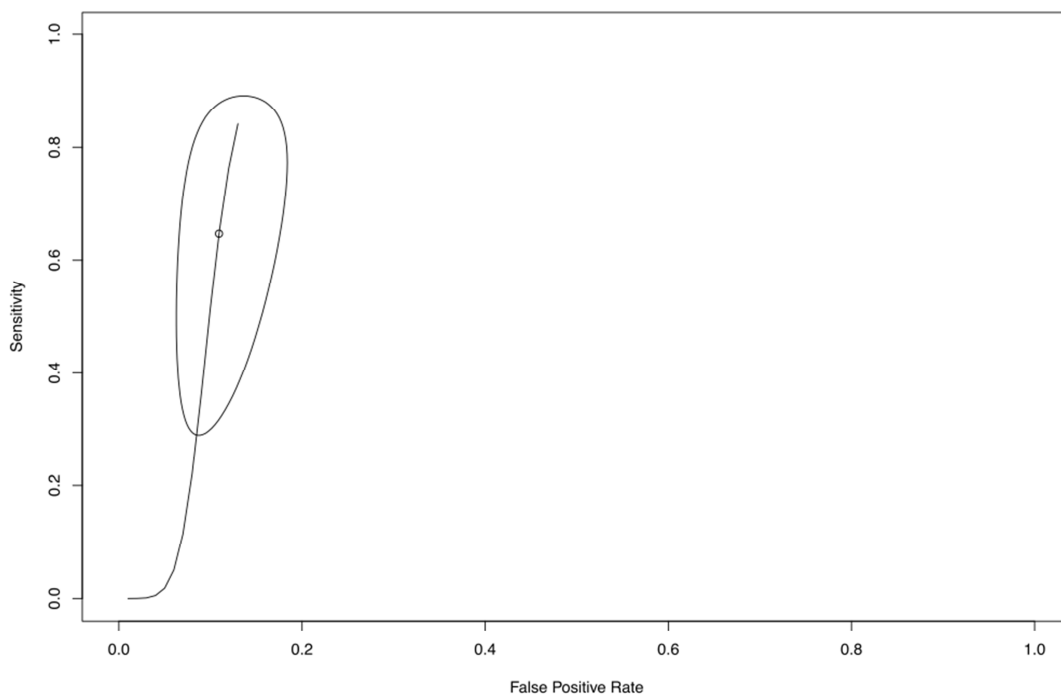


Figura 4 - Curva SROC - T1.

Em relação a subclassificação, o T1a teve uma sensibilidade de 48.6% (32,6% - 64.9%) e variou nos estudos de 12.5% a 87.8% (Fig.5), A especificidade foi de 72.6% (62.5% - 80,8%), variando de 16.7% a 90% nos estudos (Fig.6). A acurácia foi 67.9% (AUC: 0,679). A RV- foi de 0.87 [0.74, 1.02] e a RV+ foi de 1.5 [1.13, 1.91]. A taxa de falsos positivos foi inferior a 30% (Fig.7). Para o T1b a sensibilidade foi de 47.2% (34,5% - 60,3%) variando de 7.1% a 90% nos estudos (Fig.8). A especificidade foi de 81% (39.7% - 86,4%), variando entre 37.5% a 97.5% nos estudos (Fig.9). A acurácia foi de 74.3% (AUC: 0.743). A RV- foi de 0.73 [0.58, 0.91] e a RV+ foi de 2.74 [1.73, 4.34]. A taxa de falsos positivo foi próximo a 30% para o T1b (Fig.10).

Forest plot

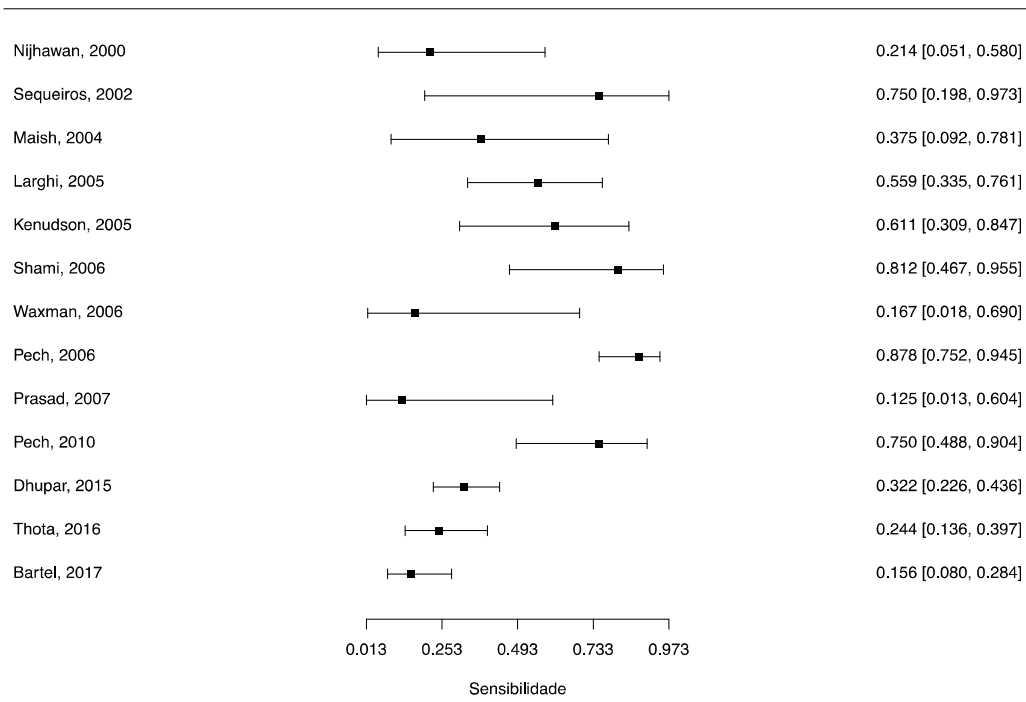


Figura 5 - Sensibilidade T1a.

Forest plot

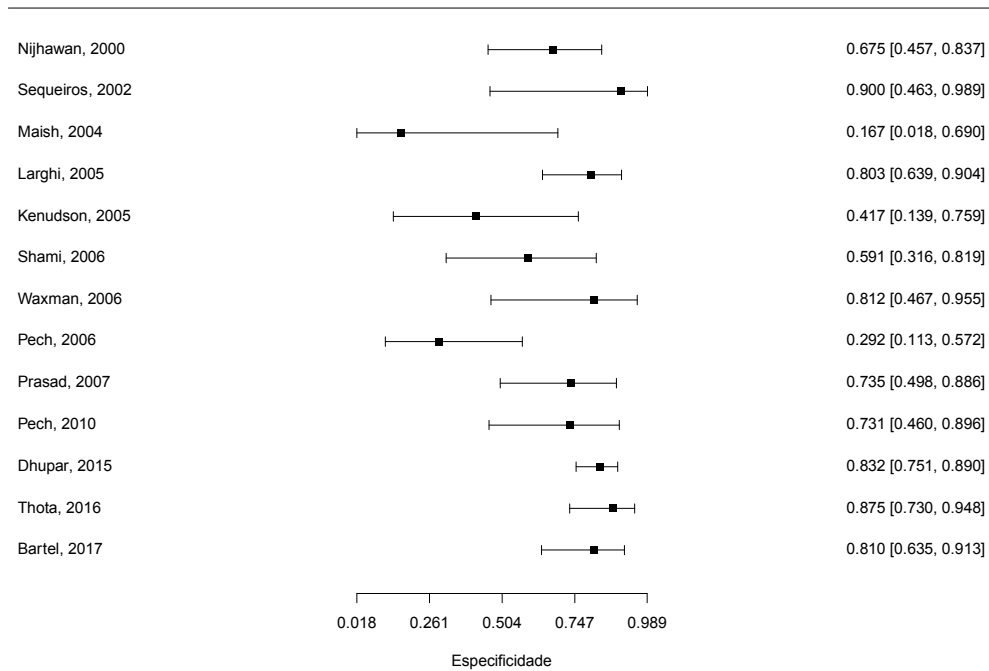


Figura 6 - Especificidade T1a.

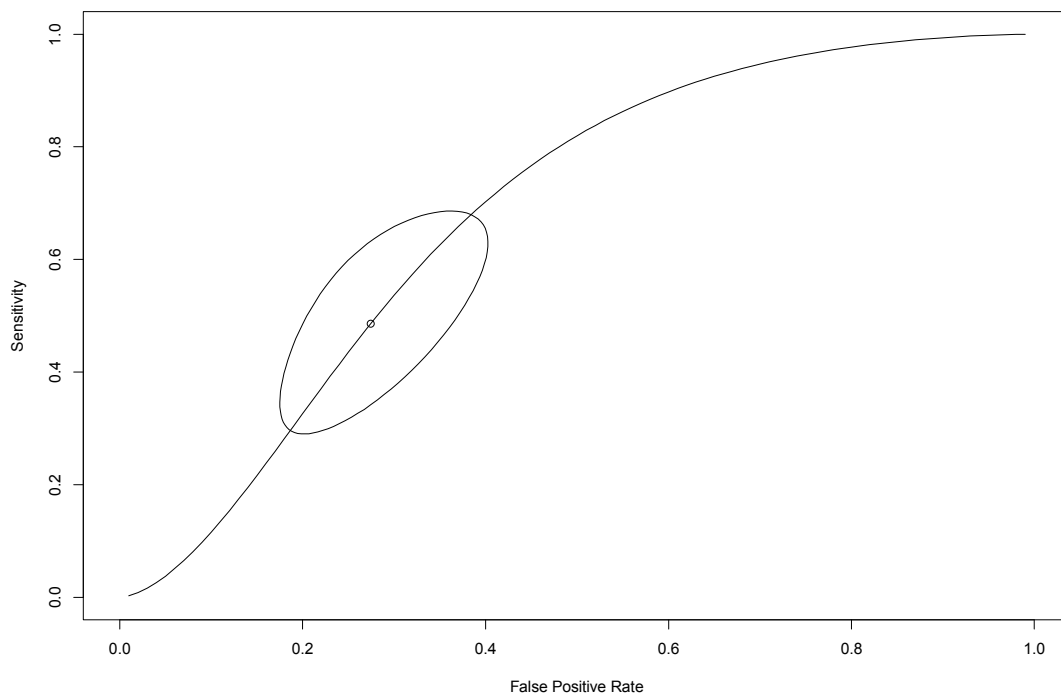


Figura 7 - Curva SROC T1a.

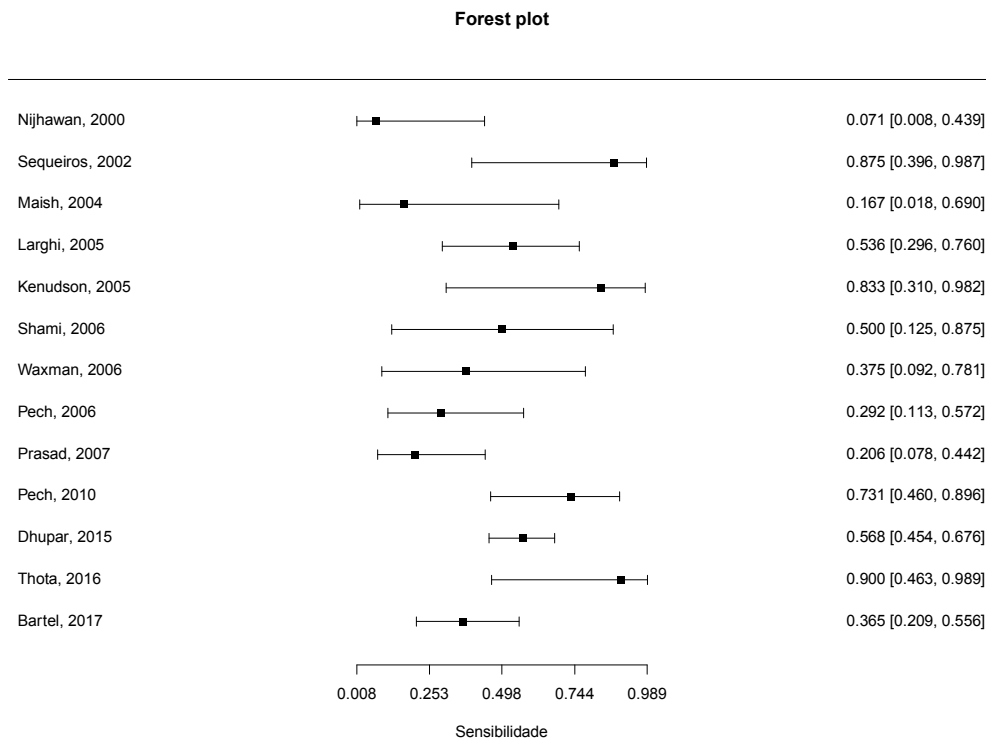


Figura 8 - Sensibilidade T1b.

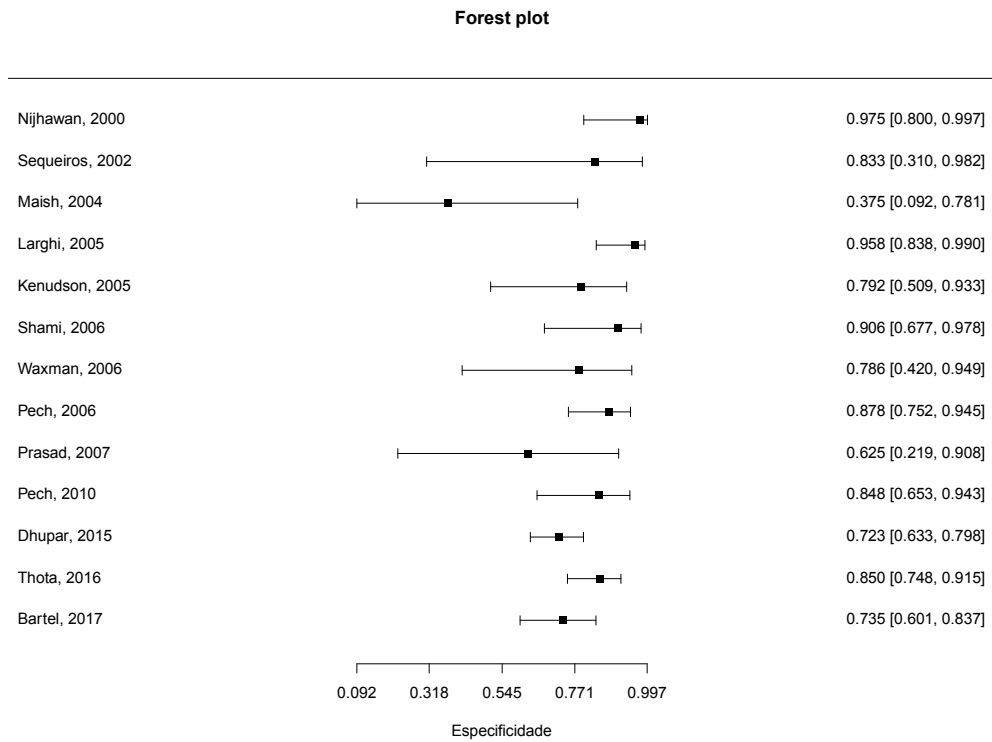


Figura 9 - Especificidade T1b.

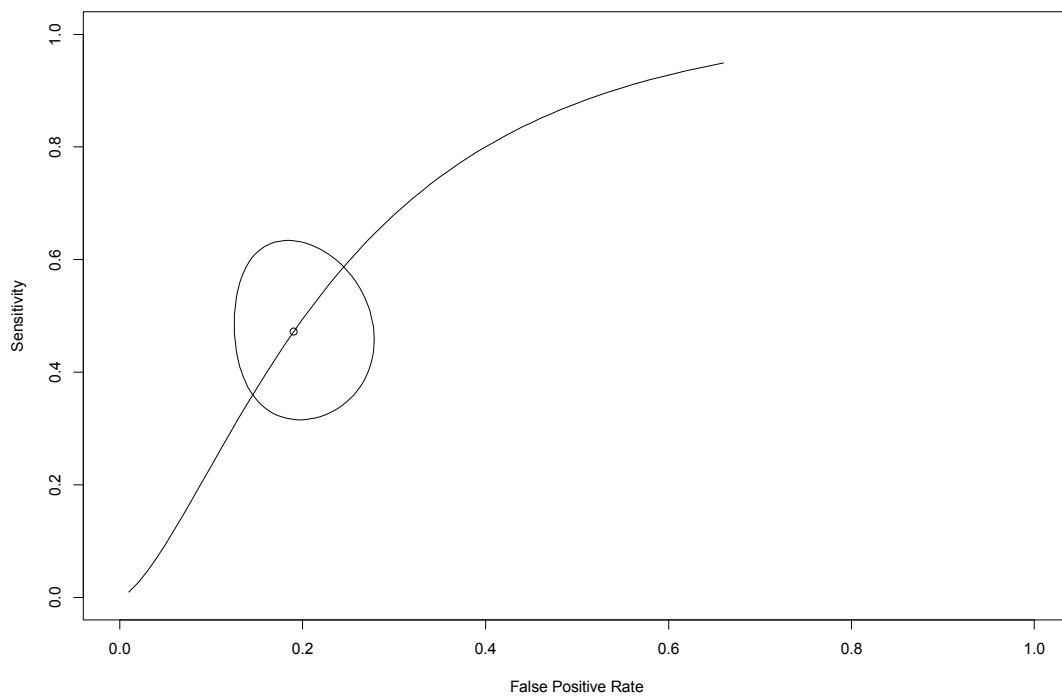


Figura 10 - Curva SROC T1b.

Quando os 13 artigos que puderam ser avaliados na subdivisão T1a e T1b foram agrupados referentes ao uso da Ecoendoscopia convencional (frequências entre 5 a 12MHz) e Ecoendoscopia com miniprobos (frequências de 20 a 30MHz), a sensibilidade do T1a foi respectivamente de 48,3% (24,3% - 73.1%)(Fig.11) e 46.8% (25,5% - 69.4%)(Fig.14), a especificidade foi respectivamente de 66.2% (52.6% - 77.6%)(Fig.12) e 76.2% (60.4% - 87%)(Fig.15) e a acurácia foi respectivamente de 64.4% (AUC: 0,644) e 68.8% (AUC: 0.688), com uma taxa de falso positivo próximo a 40%(Fig.13) e 20% respectivamente(Fig.16). Para o T1b a sensibilidade foi respectivamente de 46,9% (25.3% – 69.6%)(Fig.17) e 46.8% (31,1 – 63.2%)(Fig.20), a especificidade foi respectivamente de 78,7% (67,3% - 86,8%)(Fig.18) e 82.6% (73.2% - 89,2%)(Fig.21) e a acurácia foi respectivamente de 74.5% (AUC: 0,745) e 74.3% (AUC: 0,743), com uma taxa de falso positivo de aproximadamente 20% para ambos (Figs.19 e 22).

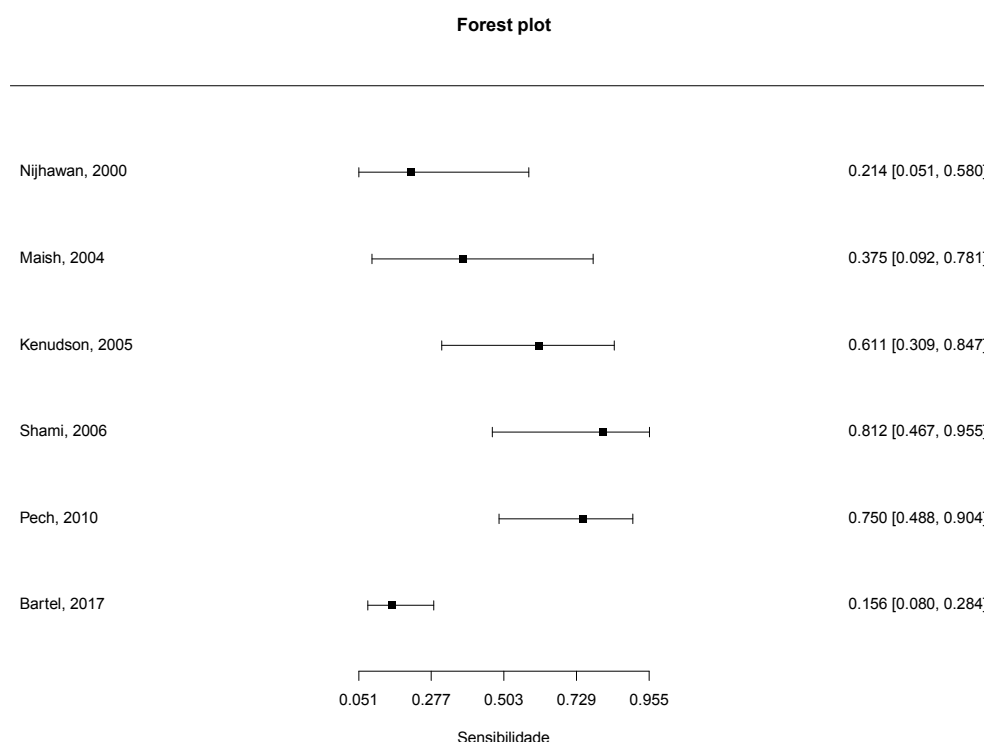


Figura 11 - Sensibilidade T1a Ecoendoscopia convencional.

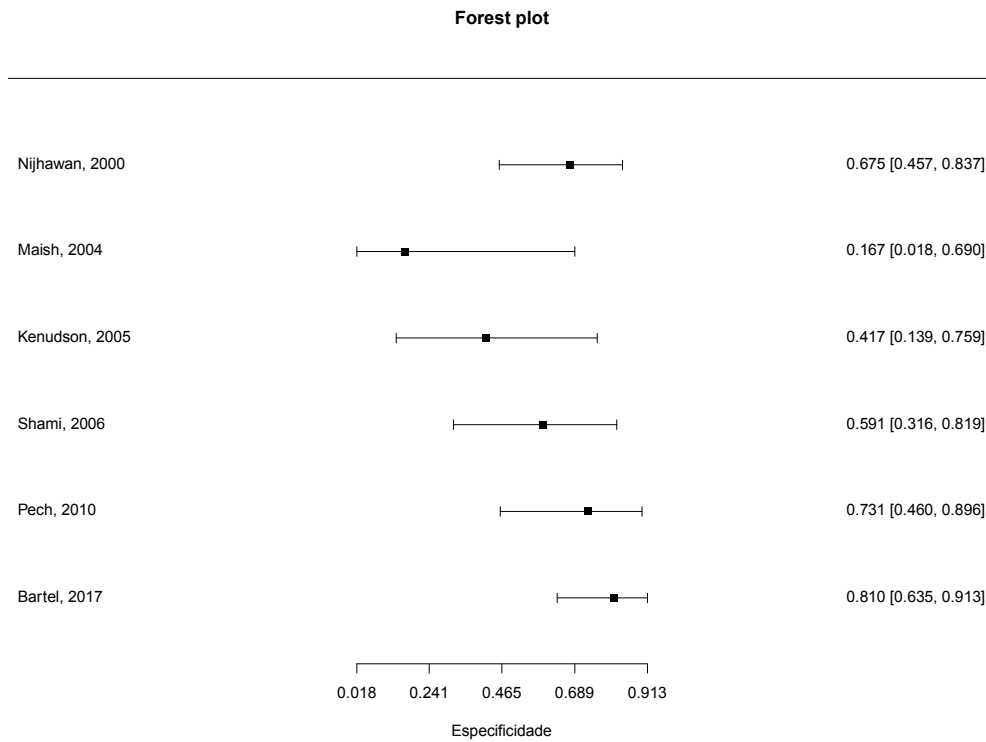


Figura 12 - Especificidade T1a Ecoendoscopia convencional.

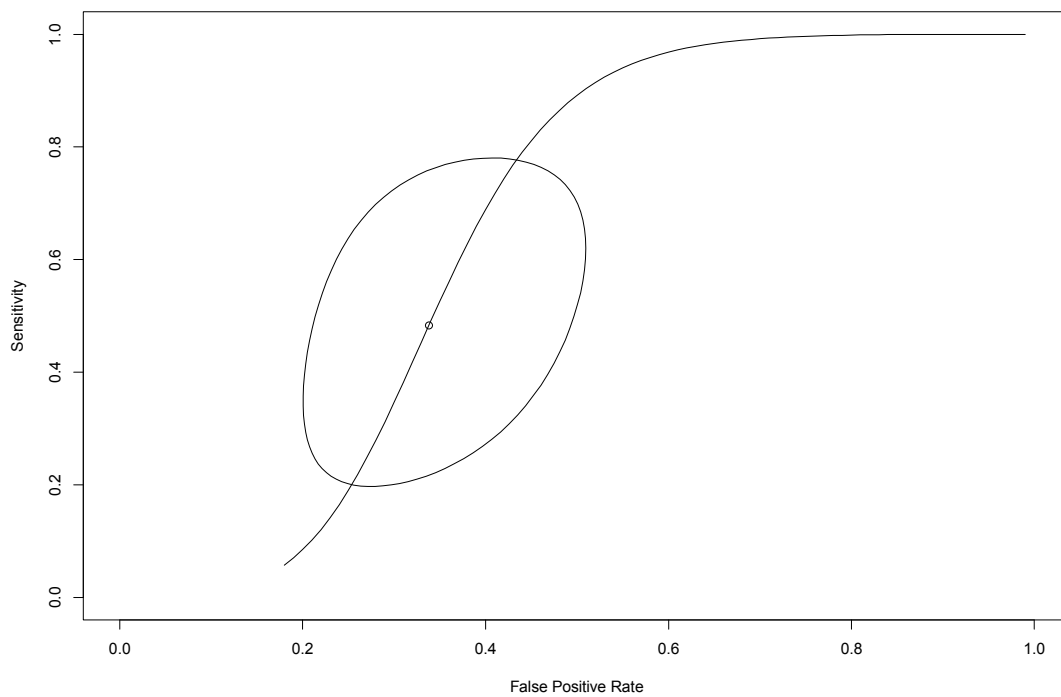


Figura 13 - Curva SROC T1a Ecoendoscopia convencional.

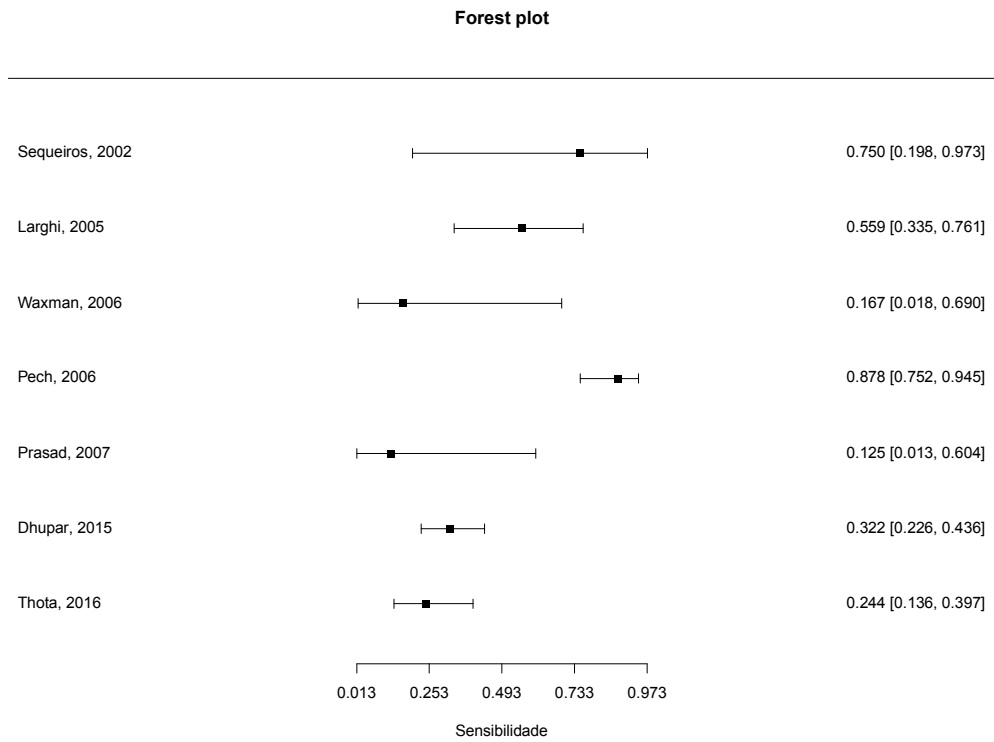


Figura 14 - Sensibilidade T1a Ecoendoscopia com alta frequência.

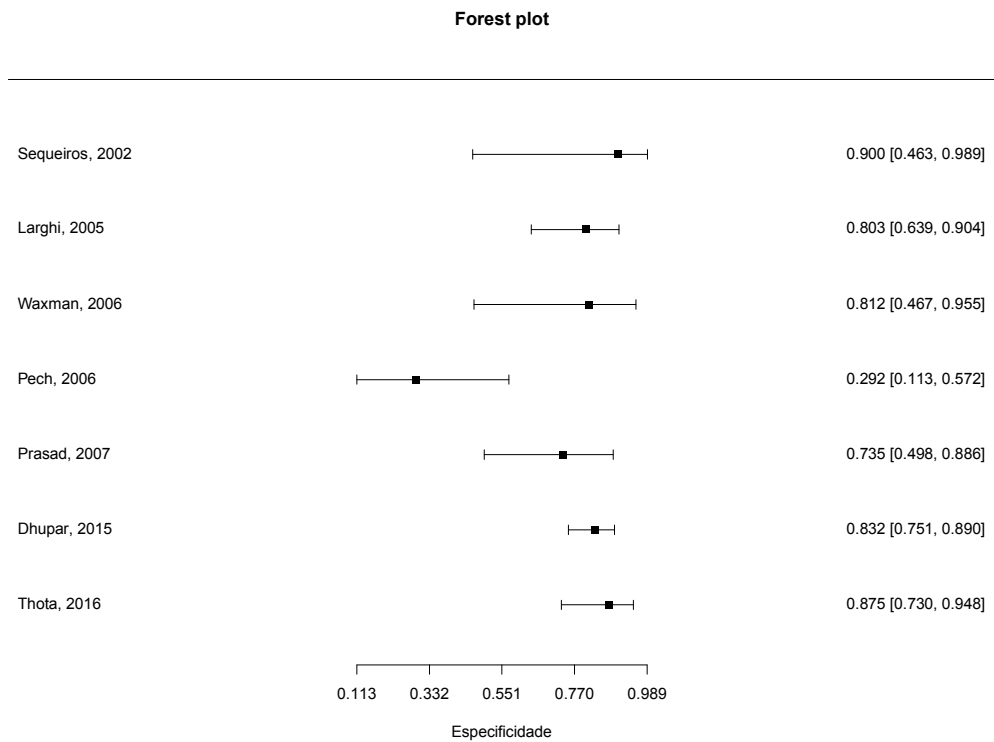


Figura 15 - Especificidade T1a Ecoendoscopia com alta frequência.

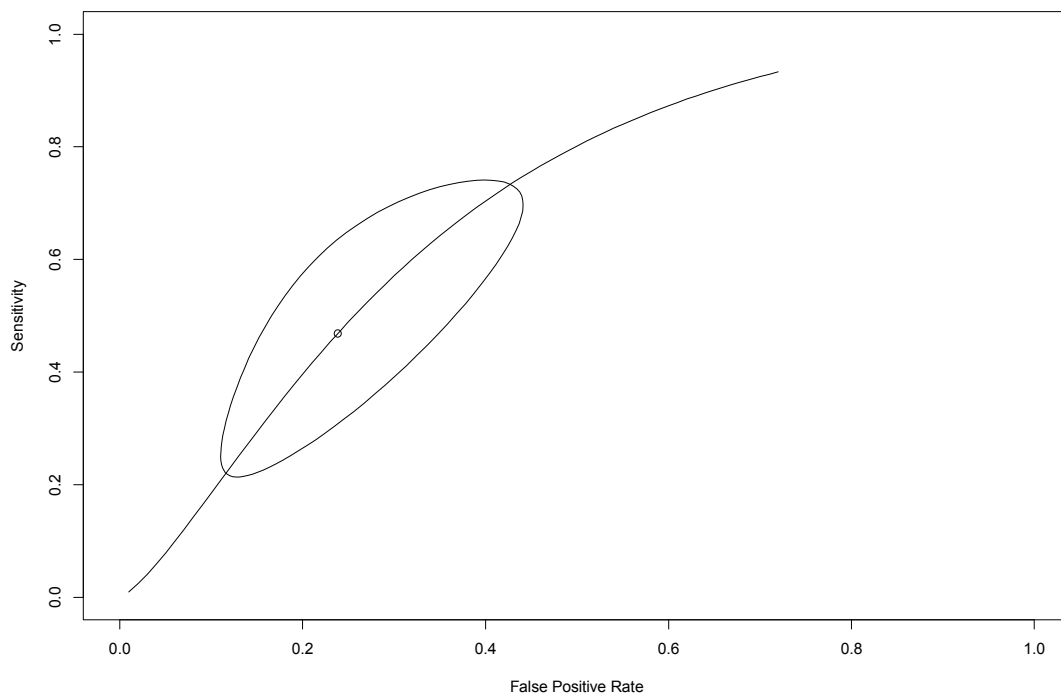


Figura 16 - Curva SRCO T1a Ecoendoscopia com alta frequência.

Forest plot

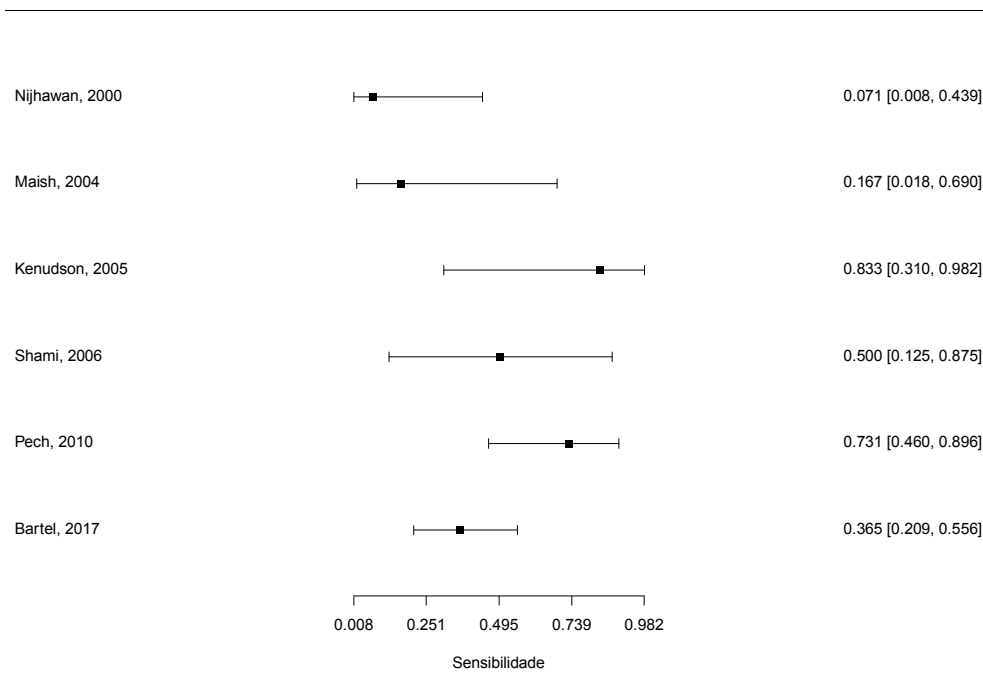


Figura 17 - Sensibilidade T1b Ecoendoscopia convencional.

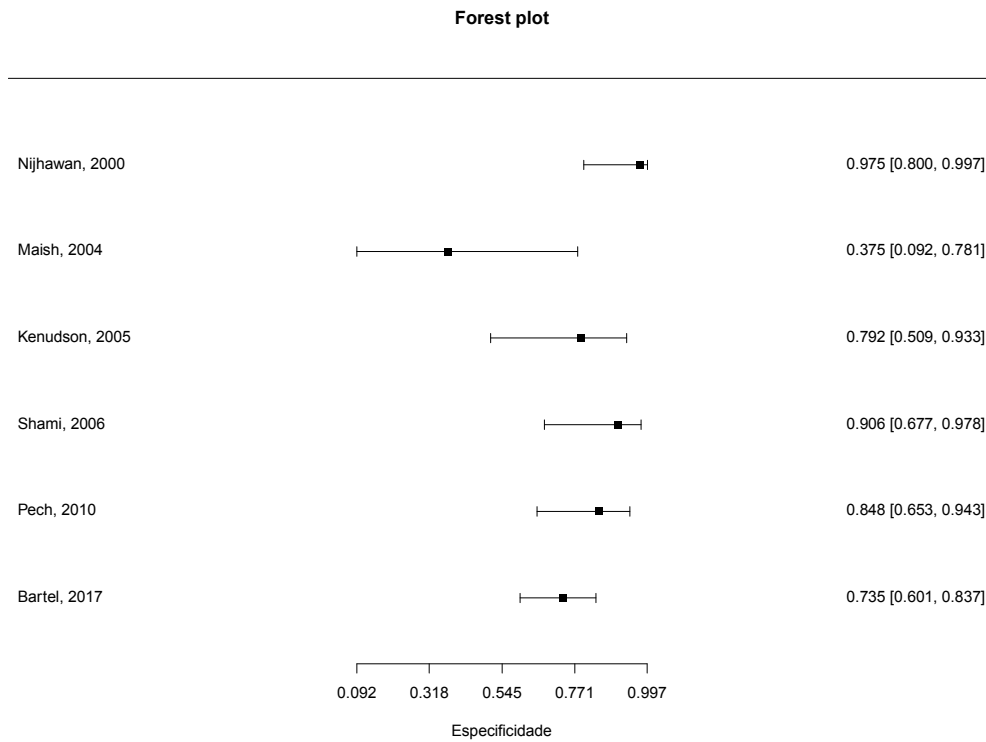


Figura 18 - Especificidade T1b Ecoendoscopia convencional.

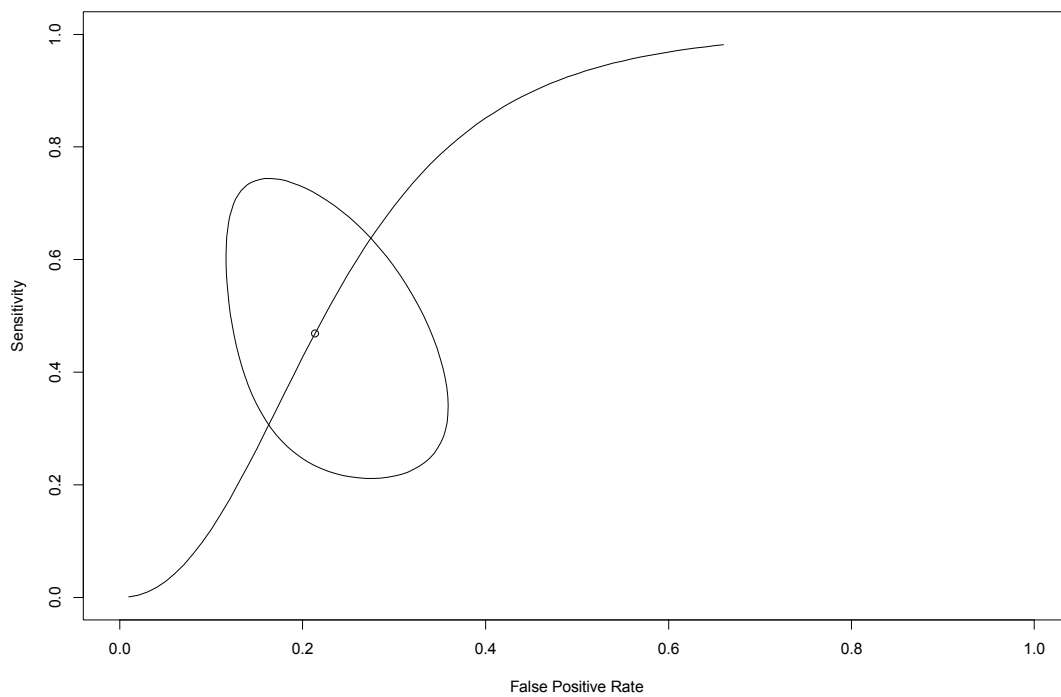


Figura 19 - Curva SROC T1b Ecoendoscopia convencional.

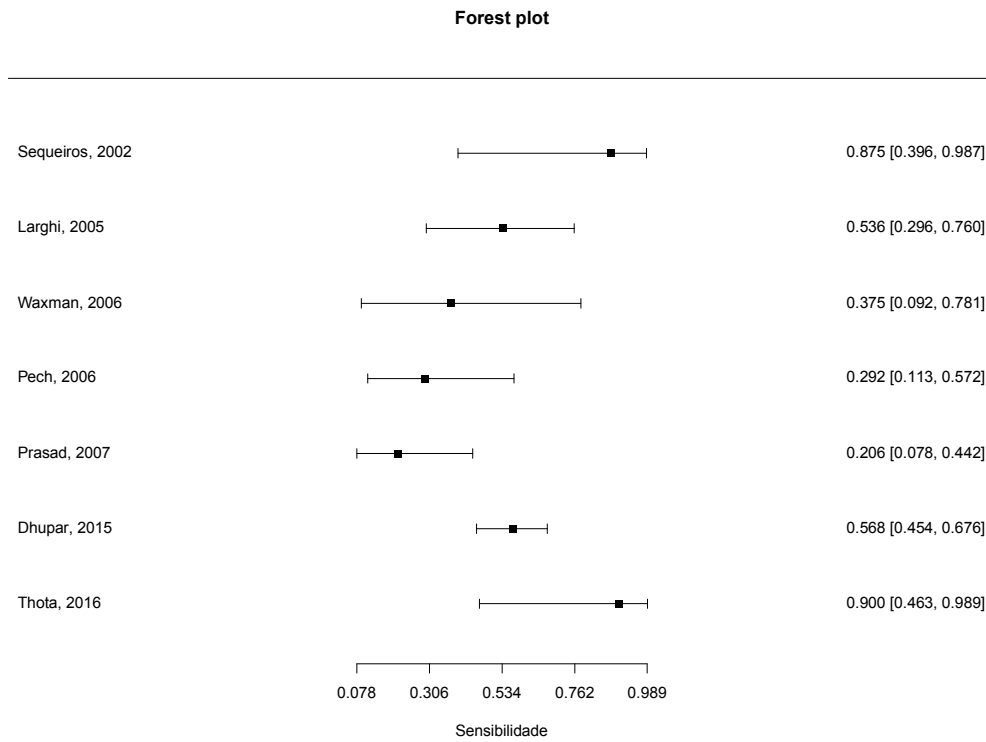


Figura 20 - Sensibilidade T1b Ecoendoscopia com alta frequência.

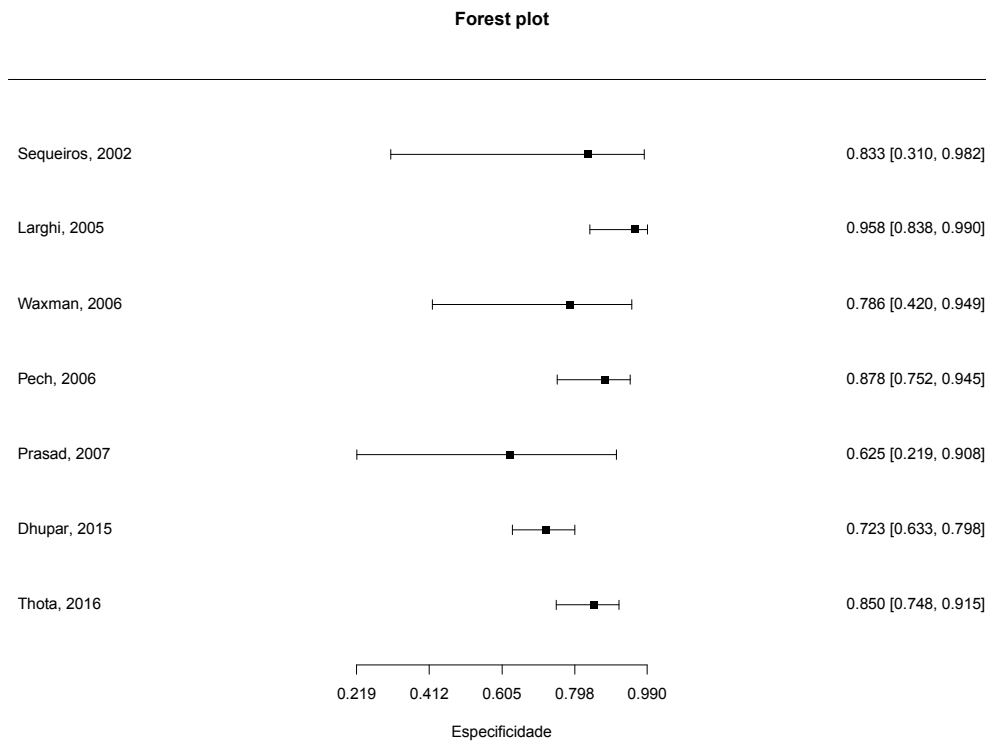


Figura 21 - Especificidade T1b Ecoendoscopia com alta frequência.

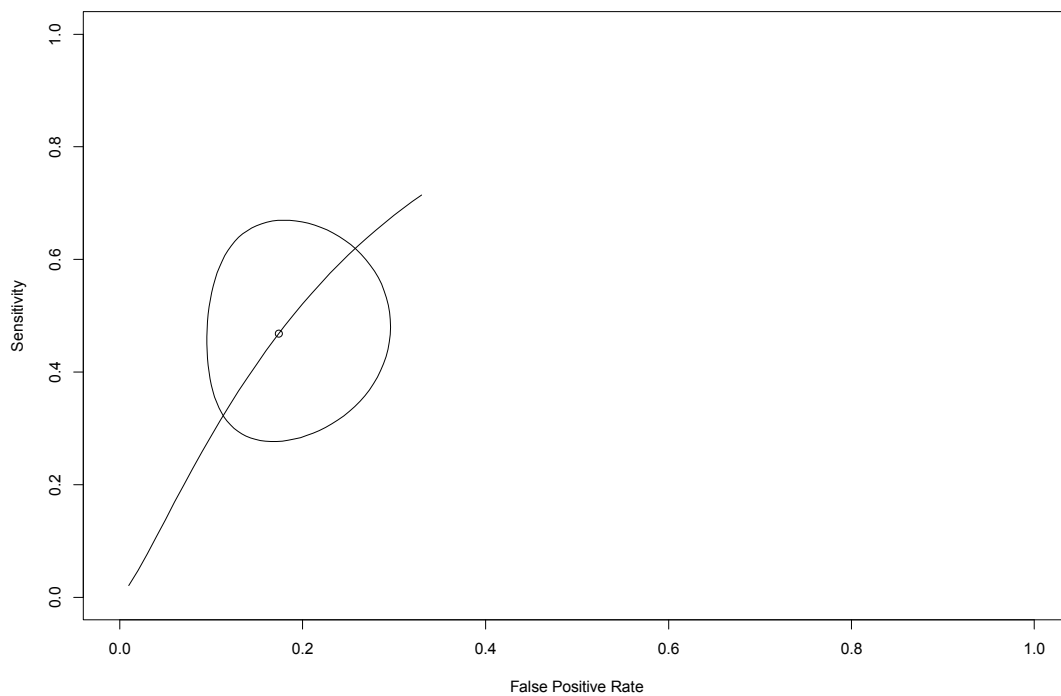


Figura 22 - Curva SROC T1b Ecoendoscopia com alta frequência.

Estadiamento T2:

Para o estadiamento T2 a sensibilidade foi de 35,7% (24,2% - 49,2%) e variaram de 16,7% a 87,5%(Fig.23) e a especificidade foi de 89,2% (85,8% - 91,9%) e variaram respectivamente entre 16,7% a 87,5% e entre 83,9% e 97,7% nos estudos (Fig.24). A acurácia foi de 87,1% (AUC: 0,871). A RV- foi de 0,79 [0,66, 0,93] e a RV+ foi de 3,23 [1,93, 5,40]. A taxa de falsos positivos ficou abaixo de 20%(Fig.25).

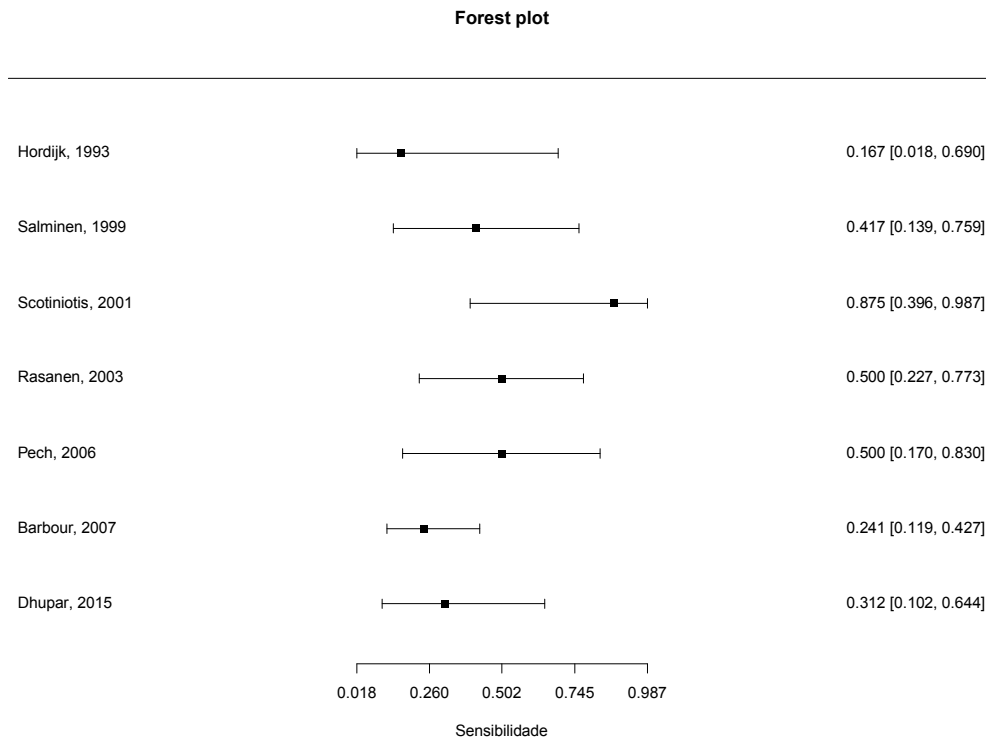


Figura 23 - Sensibilidade T2.

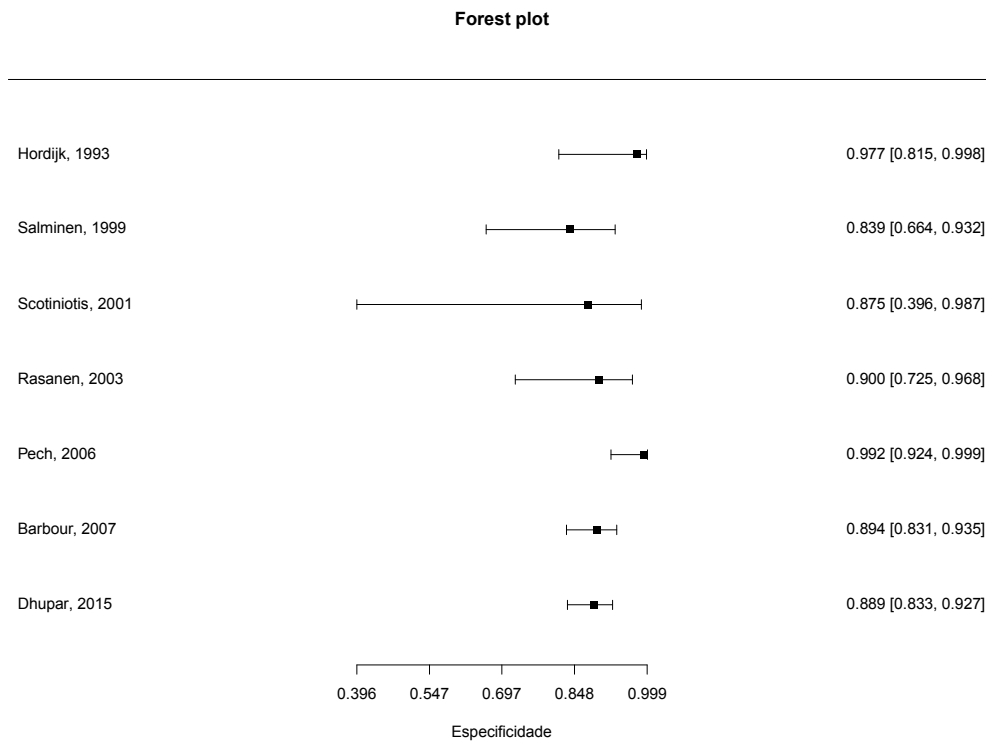


Figura 24 - Especificidade T2.

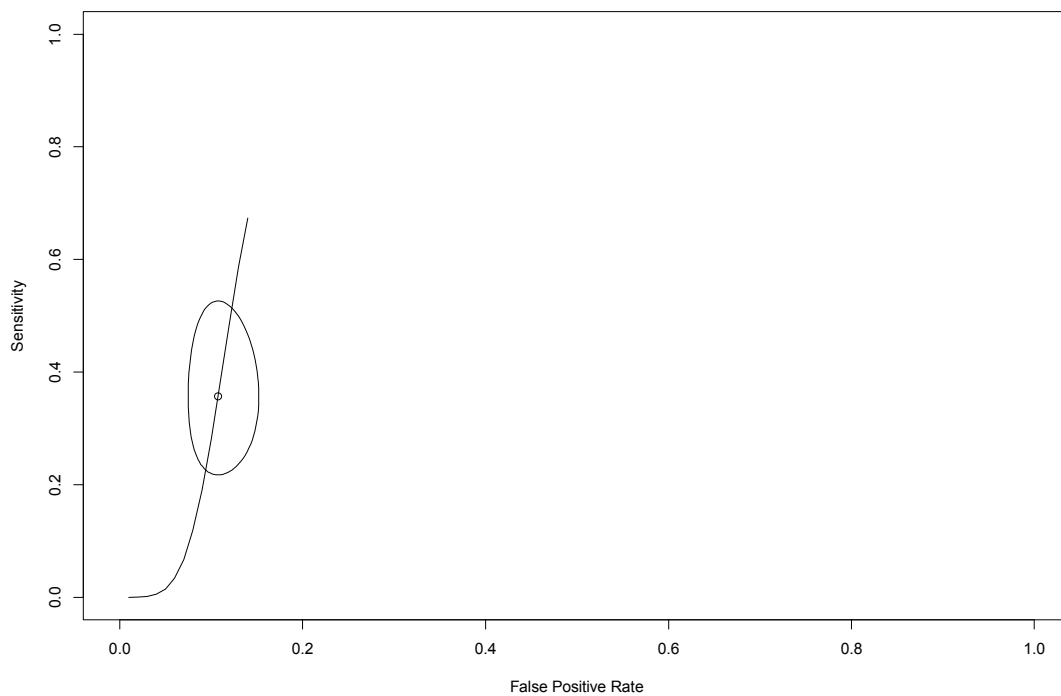


Figura 25 - Curva SROC T2.

Estadiamento T3:

Para o estadiamento T3 a sensibilidade foi de 82,5% (72,1% - 89,5%) e variou de 62.5% a 91.2% nos estudos (Fig.26). A especificidade foi de 83,0% (61,9% - 93,6%) e variou entre 18.8% a 95.8% nos estudos (Fig.27). A acurácia foi de 87% (AUC: 0,87). A RV- foi de 0.24 [0.16, 0.37] e a RV+ foi de 5.03 [2.00, 12.64]. A taxa de falsos positivos ficou abaixo de 20%(Fig.28).

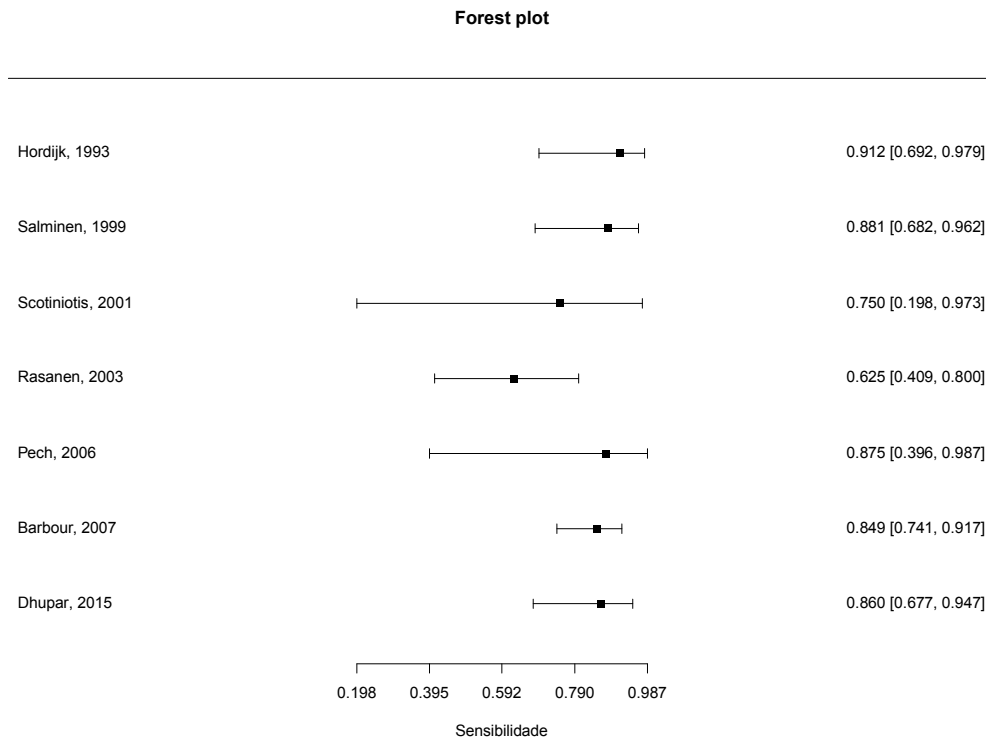


Figura 26 - Sensibilidade T3.

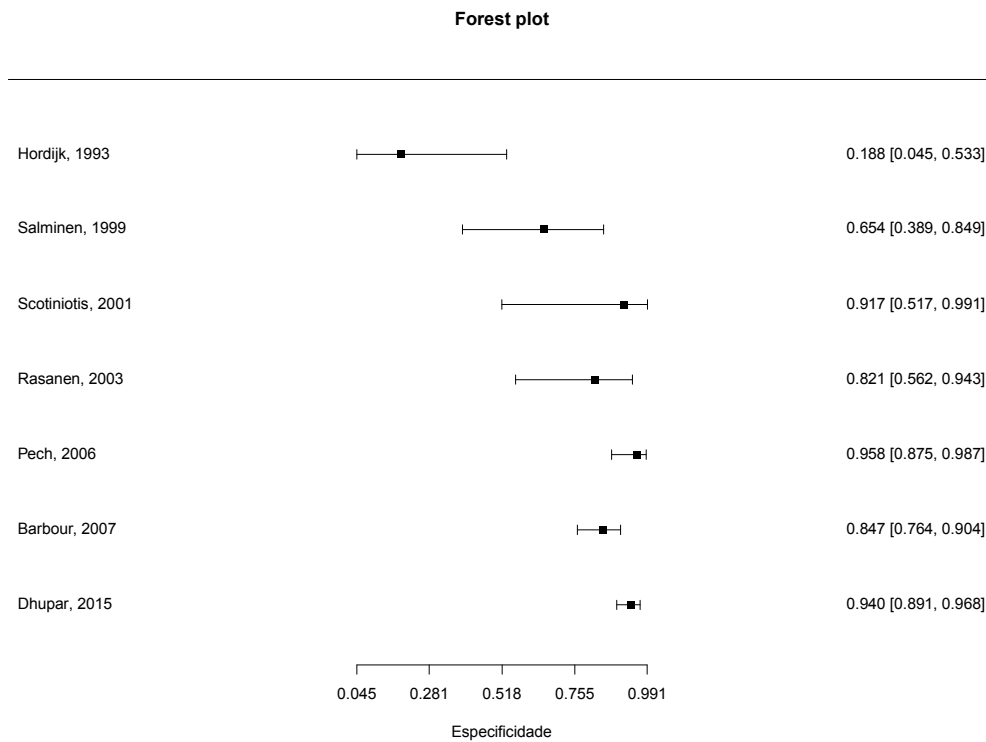


Figura 27 - Especificidade T3.

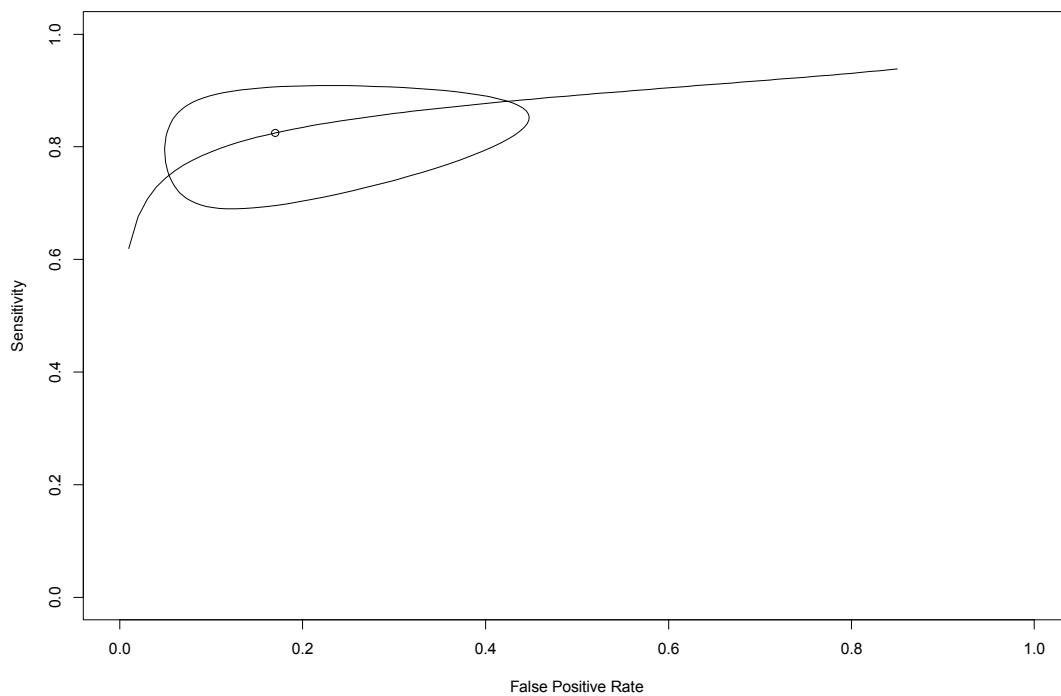


Figura 28 - Curva SROC T3.

Estadiamento T4

Para avaliação do estadiamento dos tumores T4 foi necessário a exclusão de 3 dos 7 artigos devido ausência de pacientes com tumores T4 em dois deles e presença de apenas um paciente em outro. A sensibilidade foi de 38,6% (8,3% - 81,3%) (Fig.29). A especificidade foi de 94% (75% - 98,8%) variando entre 77.3% a 99.7% nos estudos (Fig.30). A acurácia foi de 66,4% (AUC: 0,664). A RV- foi de 0.78 [0.49, 1.25] e a RV+ foi de 5.92 [1.72, 20.32]. A taxa de falsos positivos foi abaixo de 10%(Fig.31).

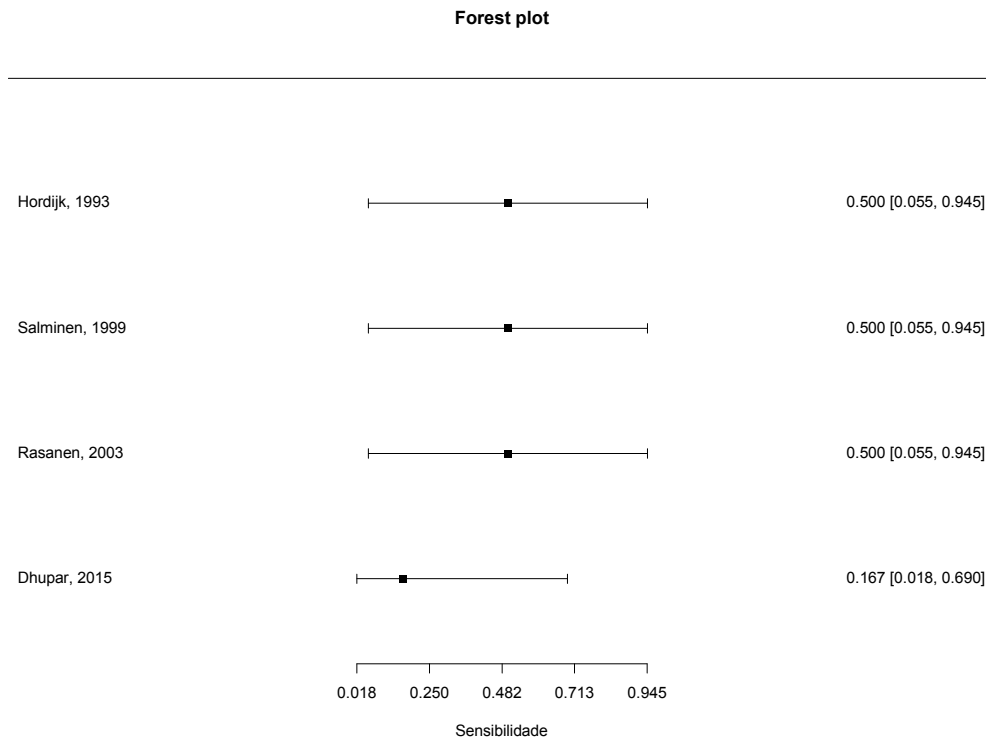


Figura 29 - Sensibilidade T4.

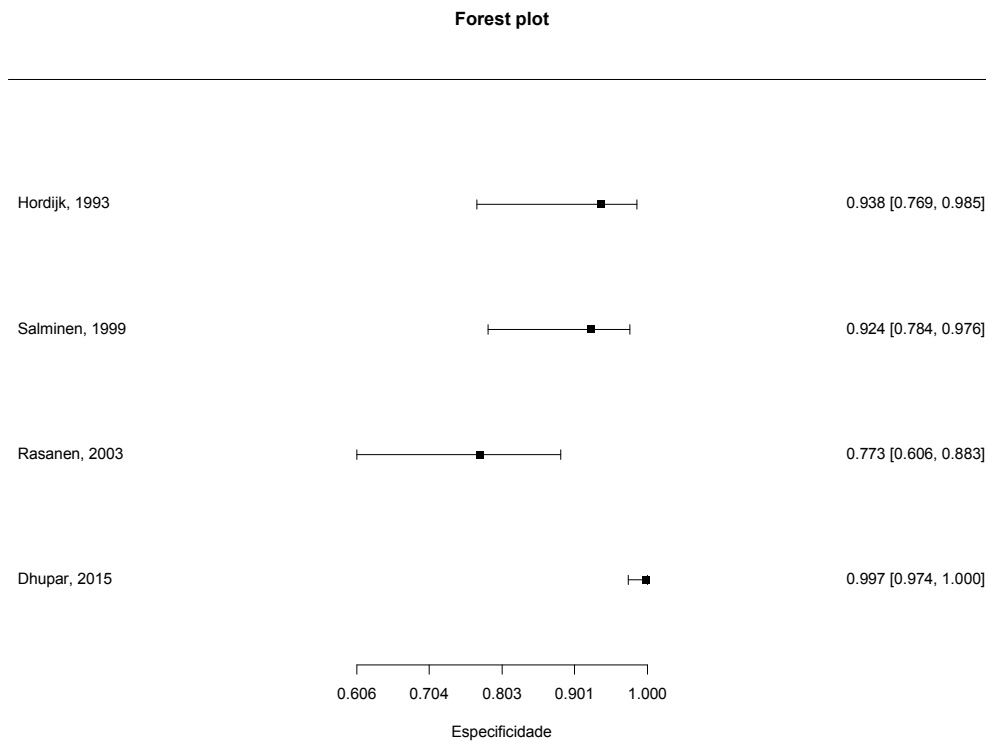


Figura 30 - Especificidade T4.

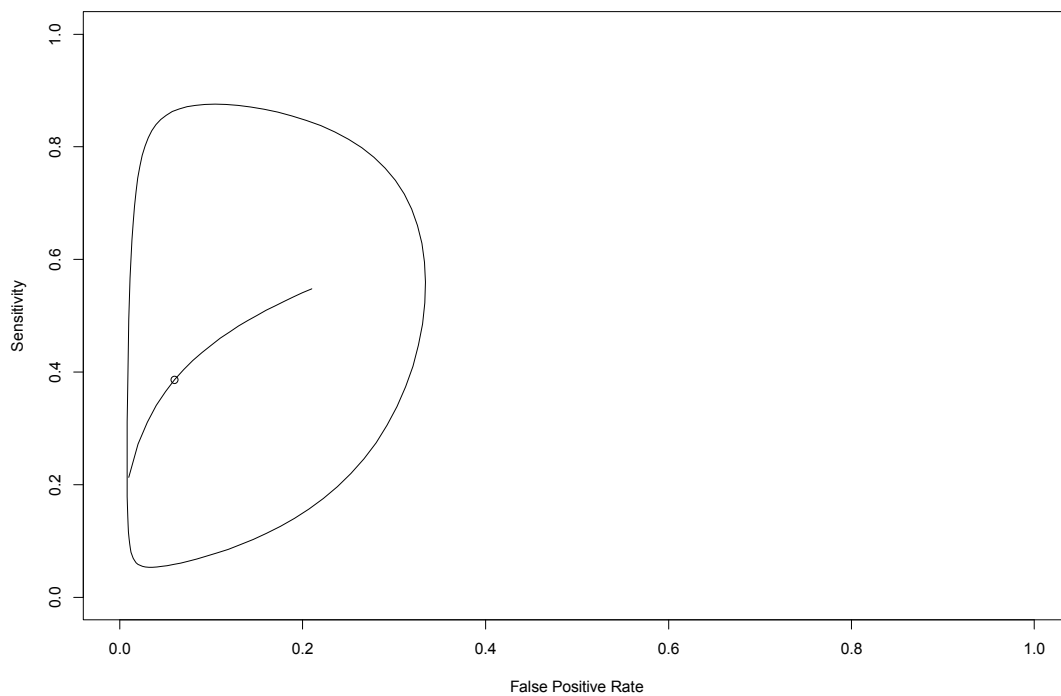


Figura 31 - Curva SROC T4.

Estadiamento N

Foi possível extrair dados de 7 artigos para avaliação do acometimento linfonodal se presente ou ausente. A sensibilidade foi de 77.3% (IC95: 61.3% - 88%) e variou de 16.7% a 92.9% nos estudos (Fig.32). A especificidade foi de 67.4% (IC95: 53.6% - 78,8%) e variou de 34.6% a 87.5% nos estudos (Fig.33). A acurácia foi de 77.9% (AUC 0.779). A RV- foi de 0.39 [0.21, 0.74] e a RV+ foi de 2.04 [1.44, 2.88]. A taxa de falsos positivos foi próximo de 40%(Fig.34).

Forest plot

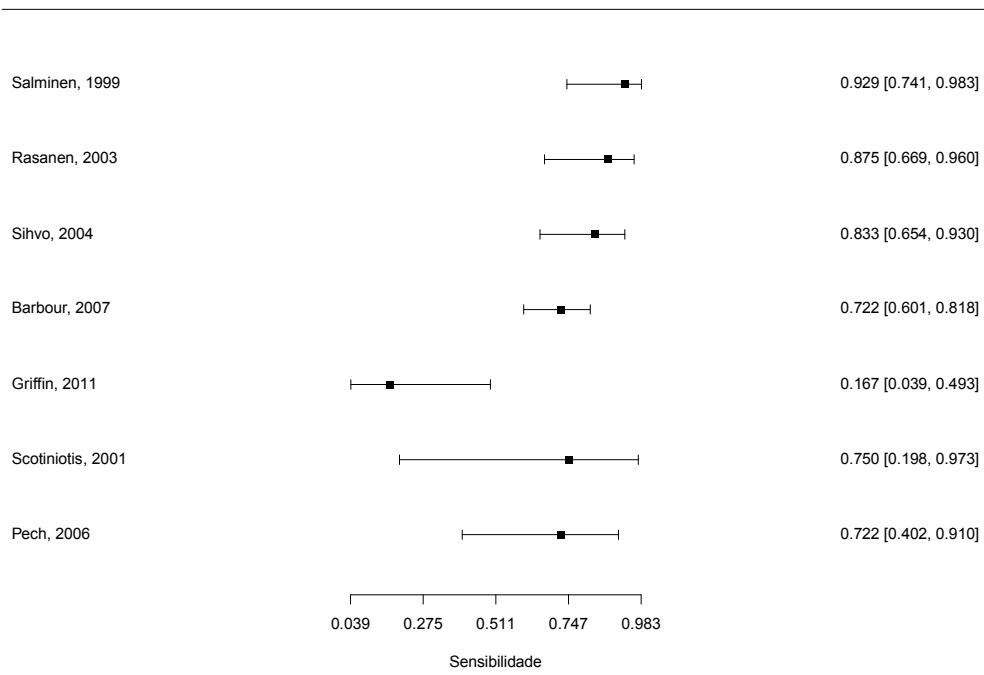


Figura 32 - Sensibilidade estadiamento N.

Forest plot

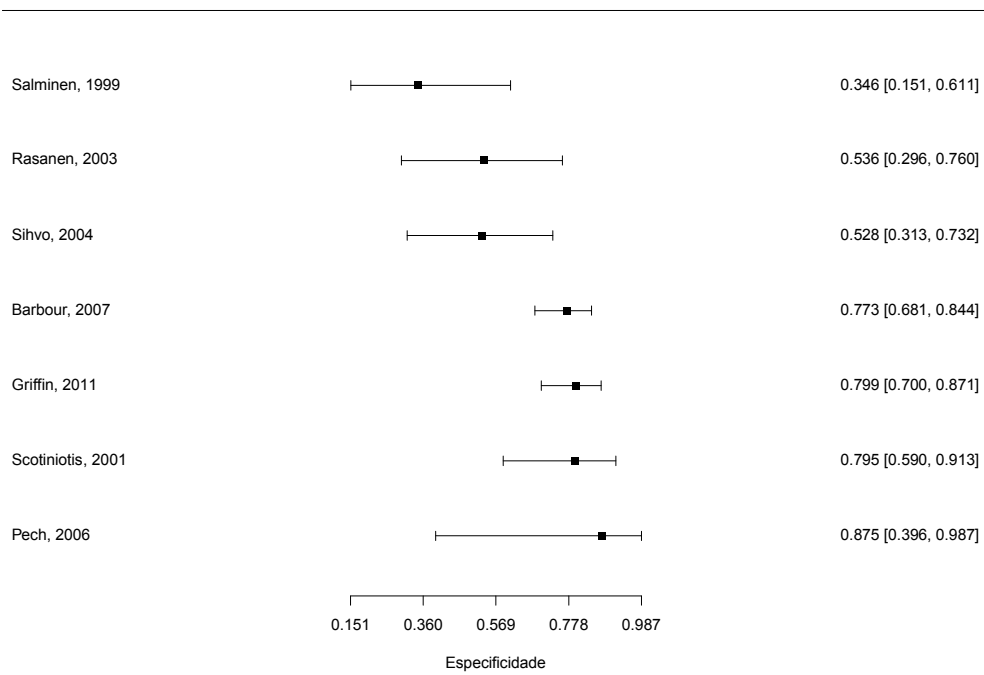


Figura 33 - Especificidade estadiamento N.

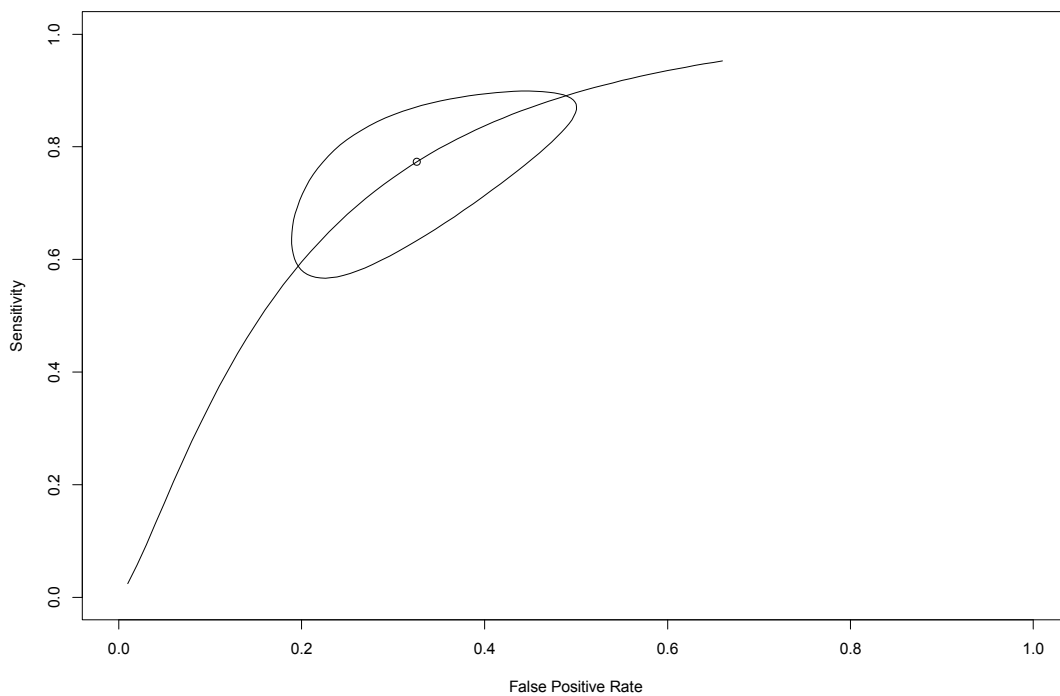


Figura 34 - Curva SROC estadiamento N.

4. Discussão

O câncer de esôfago geralmente é diagnosticado em estágios avançados devido a ser pouco sintomático nos estágios iniciais. No Brasil há um agravante adicional devido a dificuldade de acesso ao sistema de saúde e conseqüente demora na realização de consultas e exames.

Os dois principais subtipos histológicos do câncer de esôfago são o adenocarcinoma e o carcinoma epidermóide, que são entidades distintas (24), mas geralmente são avaliadas em conjunto nos estudos publicados na literatura. Ambas têm fatores de riscos diferentes e provavelmente comportamento biológico também. A maior prevalência do adenocarcinoma em relação ao carcinoma epidermóide, na transição esofagogástrica, região mais difícil de ser avaliada pela Ecoendoscopia, pode levar a uma

menor acurácia no estadiamento do adenocarcinoma. Em artigo de Salminen et al., 1999 (25) os autores citam que o tumor da transição esofagogástrica se move junto com o diafragma durante a respiração, e a angulação da transição pode eventualmente fornecer uma visão ligeiramente tangencial na Ecoendoscopia.

Muito do tratamento desta patologia se correlaciona com o estadiamento clínico inicial, pois até mesmo a remoção endoscópica pode ser curativa em casos selecionados (26–28), sendo que em outros, o uso de quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes, pode aumentar a chance de cura (29–34).

Baseado no estadiamento clínico inicial existem 4 grandes decisões que podem ser tomadas em relação ao manejo do paciente com câncer de esôfago: Ressecção endoscópica curativa, possível para pacientes com T1aN0M0; Ressecção cirúrgica sem RxT/QT neoadjuvante, geralmente indicado para pacientes com T1b,2N0M0; Cirurgia após neoadjuvância, geralmente indicado para tumores T1/2N+M0 ou T3N0/+M0; e tratamento paliativo para os demais.

O ideal seria a presença de um método capaz de avaliar com exatidão o grau de acometimento tumoral e permitir a escolha da melhor opção terapêutica em termos de sobrevida para o paciente com esta neoplasia.

Em estudos prévios de acurácia diagnóstica dos exames de estadiamento do câncer de esôfago, a Ecoendoscopia sempre mostrou um desempenho superior em relação aos demais métodos de imagem para a avaliação do grau de infiltração tumoral na parede esofágica (estadiamento T) e na avaliação de linfonodos tumorais (estadiamento N), não sendo um bom método para avaliar metástase à distância (estadiamento M) (6,7,9,10).

O presente estudo teve o objetivo de avaliar na literatura mundial a acurácia atual da Ecoendoscopia no estadiamento específico do adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica. Não foi restringido o ano de publicação dos estudos pois com o advento da neoadjuvância provavelmente teremos uma quantidade menor de pacientes estadiados com Ecoendoscopia com ressecção do tumor antes da realização da QT/RT, fato que traria um viés de seleção em direção a acurácia dos estágios mais iniciais do tumor.

A principal causa de termos obtido um número pequeno de artigos que permitam a avaliação dos dados foi o grande número de estudos que avaliam o adenocarcinoma e o carcinoma epidermóide como sendo a "mesma doença".

Em relação a acurácia geral para o estadiamento T nosso estudo mostra uma acurácia de 67.61%, menor do que a relatada na metanálise específica do carcinoma epidermóide (79%), realizada por Luo *et al.* em 2016 (11), o que de fato confirma a hipótese de que, o adenocarcinoma teria uma maior dificuldade de estadiamento pela Ecoendoscopia devido à localização desfavorável da transição esofagogástrica.

O impacto clínico do estadiamento correto pré-operatório é muito grande, como mostrado em estudo de Dhupar *et al.* em 2015 (35), em que 50% dos pacientes com tumores T1a tiveram estadiamento equivocado pela Ecoendoscopia e perderam, portanto, o benefício de uma ressecção endoscópica curativa. Já, dos pacientes T1b, 26% foram estadiados como T0/T1a sendo submetidos a ressecção endoscópica desnecessária. Em estudo de Crabtree *et al.* em 2011 (36), que avaliou a sobrevida relacionada ao estadiamento clínico inicial, concluiu-se que os pacientes estadiados de forma equivocada para além de T2NO teriam uma pior sobrevida.

Com relação aos tumores T1, a Ecoendoscopia mostrou um bom desempenho no

sentido de excluir de forma correta os tumores mais avançados com uma boa especificidade e baixa taxa de falsos positivos, evitando ressecções endoscópicas desnecessárias, porém a sensibilidade variou muito entre os estudos, fato que pode ser explicado pelas alterações inflamatórias peritumorais como mostrado em artigo de Ardeleanu et al., 2015 (37), levando ao “*over staging*”.

Quando analisados os artigos com subdivisão em T1a e T1b percebe-se dados com uma variação muito grande na sensibilidade e especificidade para ambos os subgrupos. A baixa sensibilidade do estadiamento T1a é preocupante pois, se nestes pacientes a Ecoendoscopia for utilizada de forma isolada, mais de 50% deles seriam encaminhados de forma errônea para a esofagectomia, privando-os de um tratamento menos invasivo. Por isso, tem-se indicado a mucosectomia como melhor forma de estadiar os tumores iniciais (38–41), e até mesmo com intuito curativo, pois para tumores T1a o risco de metástase linfonodal é muito baixa conforme demonstrado por Griffin *et al.*, 2011 (22), e com excelentes resultados a longo prazo conforme demonstrado por Pech *et al.* (26) em seguimento de 1000 pacientes ressecados endoscopicamente. O Guideline de 2016 da *American College of Gastroenterology* (42) reforça esta idéia e afirma que o uso da Ecoendoscopia e outros métodos de imagem no estadiamento do Esôfago de Barrett com áreas nodulares não têm demonstrado benefícios e, devido a possibilidade de sobre e sub estadiamento, os achados destes métodos não podem desencorajar a realização da mucosectomia.

Em relação ao estadiamento T2, a sensibilidade é muito baixa e vai ao encontro dos dados de diversas publicações sobre a dificuldade que envolve o estadiamento dos tumores de esôfago (43–46), tanto adenocarcinoma como epidermóide, clinicamente classificados como T2. O único artigo que mostra uma sensibilidade maior que 50%, Scotiniotis *et al.*(23), tinha apenas 6 pacientes envolvidos na análise. A especificidade já é

mais adequada, variando entre 83.9% e 97.7% com uma baixa taxa de falsos positivos. O manejo dos pacientes estadiados como T2 depende muito do acometimento linfonodal, pois no estagio N+, estaria indicado a neoadjuvância. Portanto, os pacientes estadiados clinicamente pela Ecoendoscopia como T2N0 são um dilema, pois tanto o estadiamento T quanto o N apresentam sensibilidade muito baixa. A indicação de neoadjuvância para estes pacientes devido a alta taxa de N+ na ressecção cirúrgica permanece controverso (44,46,48) sendo que em metanálise de 2018 Lvet *al.* (48) demonstraram que a neoadjuvância para pacientes cT2NO não foi capaz de aumentar a sobrevida em 5 anos. O ideal seria uma melhora do desempenho da avaliação pré-operatória, que pode ser alcançada ou com o avanço tecnológico dos métodos de imagem, ou com a identificação de tumores iniciais com maior potencial de se beneficiarem de tratamento neoadjuvante conforme comentado por Robb *et al.*, 2015 (49).

Tumores estadiados como T3 pela Ecoendoscopia obtiveram a melhor acurácia se avaliarmos as taxas de RV- e RV+ que foram respectivamente de 0.24 [0.16, 0.37] e de 5.03 [2.00, 12.64]. Dados estes, semelhantes a metanálise prévia de Puli *et al.*, que demonstrou melhores resultados para tumores localmente avançados (7).

Para o estadiamento T4, infelizmente devido ao baixo número de pacientes nos estudos, apenas a especificidade pode ser avaliada, a qual variou de 77.3% a 99.7%. Esse baixo número provavelmente é devido aos tumores avançados em exames de imagem não invasivos, como a TC ou RNM, não serem submetidos a Ecoendoscopia, pois este exame não alteraria a conduta terapêutica. Além disso, os tumores estenosantes, que apresentam uma prevalência em torno de 30% (50,51), não permitem a realização do estadiamento completo por Ecoendoscopia, porém, geralmente são tumores T3 ou T4 (52-55), motivo pelo qual a dilatação tumoral com fins de estadiamento completo é questionável.

Para o estadiamento N, os 7 artigos que permitiram a avaliação, mostraram uma acurácia de 77.9%, próxima a encontrada por Luo *et al.* (11), de 71%, em metanálise específica sobre o carcinoma epidermóide. Estes dados, no estudo atual, podem ser explicados pela ausência de critérios bem estabelecidos para considerar um linfonodo com acometimento tumoral, e a não realização de punção dos linfonodos suspeitos peritumorais em nenhum dos estudos, sabendo-se que em alguns casos a punção não é indicada pois a agulha transfixaria o tumor primário e aumentaria o risco de um resultado falso positivo. A melhora da acurácia diagnóstica com a punção dos linfonodos suspeitos já esta bem estabelecida na literatura. Em metanálise de 2008 Puli *et al.* (7) demonstrou sensibilidade e especificidade acima de 95% quando o estudo incluía punção dos linfonodos suspeitos. Tendo em vista que a presença de linfonodo acometido muda completamente a abordagem terapêutica, é de importância fundamental que todo esforço seja realizado para um estadiamento correto, sendo sempre indicado a avaliação em conjunto dos métodos de imagem assim como a discussão multidisciplinar.

5. Conclusões

A acurácia geral da Ecoendoscopia no estadiamento T do adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica foi baixa, mas quando os dados dos artigos permitiram avaliar os estágios de forma separada, percebe-se uma acurácia próxima a 90% para tumores T1, T2 e T3. Apesar da Ecoendoscopia ser considerado o melhor método para o estadiamento T dos tumores do esôfago, especificamente no adenocarcinoma, ele apresenta muitas limitações nos estágios iniciais (T1a x T1b) e na medida do possível a mucosectomia ou dissecação de submucosa deve ser utilizado em conjunto para que esofagectomias desnecessárias sejam evitadas.

Em relação ao estadiamento N a acurácia foi abaixo de 80%, porém a não

utilização da punção guiada pela Ecoendoscopia e a falta de critérios ecoendoscópicos bem definidos para linfonodos com acometimento tumoral, nos artigos avaliados, é uma clara limitação em relação a conclusões precisas.

6. Perspectivas

Mais estudos são necessários para a definição de características preditivas dos tumores iniciais e de boa resposta a neoadjuvância, para que este tipo de terapia seja indicado adequadamente.

A evolução da tecnologia talvez seja a única forma de se alcançar uma melhora do estadiamento pré-operatório, pois a Ecoendoscopia, existente desde a década de 80, já é realizada nos grandes centros por Endoscopistas com grande experiência no exame. As limitações do próprio parecem ter atingido um limite diagnóstico e mesmo inovações como o aumento da frequência do probe do ecoendoscópio, não foi suficiente para alterações expressivas em relação à acurácia do método.

AUTOR/ANO (*)	PAIS	TIPO	N	FREQUÊNCIA	HISTOLOGIA	IDADE MÉDIA	HOMENS (%)
Hordijk, 1993 (54)	HOLANDA	PROSPECTIVO	23	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA	62.1	75.8
Salminen, 1999 (25)	FINLANDIA	PROSPECTIVO	32	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA	58	96.8
Heidemann, 2000 (56)	SUIÇA	RETROSPECTIVO	29	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA	ND	ND
Nijhawan, 2000 (39)	EUA	PROSPECTIVO	25	7.5MHz-12MHz	EMR	67	84
Scotiniotis, 2001 (23)	EUA	RETROSPECTIVO	6	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA	64	90.9
Sequeiros, 2002 (57)	EUA	NÃO DESCREVE	5	20MHz	CIRURGIA	ND	ND
Rasanen, 2003 (58)	FINLANDIA	PROSPECTIVO	32	ND	CIRURGIA	ND	ND
Sihvo, 2004 (59)	FINLANDIA	PROSPECTIVO	43	ND	CIRURGIA	61.4	75
Heeren, 2004 (60)	HOLANDA	RETROSPECTIVO	89	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA	64.8	77.5
Maish, 2004 (61)	EUA	RETROSPECTIVO	5	7.5MHz-12MHz	EMR	69	85.71
Larghi, 2005 (27)	EUA	RETROSPECTIVO	48	5MHz-N; 20MHz-T	CIRURGIA/EMR	69	75
DeWitt, 2005 (62)	EUA	RETROSPECTIVO	90	ND	CIRURGIA	61	82.35
Kenudson, 2005 (63)	EUA	RETROSPECTIVO	14	5MHz-12MHz	EMR	74	50
Pech, 2006 (64)	ALEMANHA	PROSPECTIVO	62	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA/EMR	64	80
Waxman, 2006 (65)	EUA	PROSPECTIVO	9	20MHz	CIRURGIA/EMR	69	ND
Shami, 2006 (66)	EUA	PROSPECTIVO	17	5 MHz-12MHz	CIRURGIA/EMR	70	84
Prasad, 2007 (67)	EUA	RETROSPECTIVO	19	7.5MHz-12MHz	EMR	66	76
Barbour, 2007 (68)	EUA	RETROSPECTIVO	162	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA	65	82.77
Mennigen, 2007 (69)	ALEMANHA	RETROSPECTIVO	69	7.5MHz-15MHz	CIRURGIA	64.7	ND
Pech, 2010 (41)	ALEMANHA	PROSPECTIVO	25	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA/EMR	66	79
Griffin, 2011 (22)	INGLATERRA	RETROSPECTIVO	89	7.5MHz-12MHz	CIRURGIA	65	75.63
Dhupar, 2015 (35)	EUA	RETROSPECTIVO	181	5MHz-12 MHz	CIRURGIA/EMR	66	82.87
Thota, 2016 (70)	EUA	RETROSPECTIVO	73	7.5MHz-10MHz-20MHz	EMR	67	86.75
Bartel, 2017 (71)	EUA	RETROSPECTIVO	75	7.5MHz-10MHz	CIRURGIA/EMR	68	86.26

EMR: mucosectomia; N: número de pacientes em que os dados puderam ser extraídos para a metanálise; ND: dado não disponível; MHz: megahertz; (*): referência

Tabela 1 Características dos estudos incluídos.

	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE	RV-	RV+	AUC
T	65,55*	-	-	-	-
T1	64,7%	89,1%	0,44	5,45	0,896
T1a	48,6%	72,6%	0,87	1,5	0,679
T1b	47,2%	81%	0,73	2,74	0,743
T1a convencional	48,3%	66,2%	0,88	1,21	0,644
T1a alta frequência	46,8%	76,2%	0,84	1,62	0,688
T1b convencional	46,9%	78,7%	0,8	2,50	0,745
T1b alta frequência	46,8%	82,6%	0,67	2,91	0,743
T2	35,7%	89,2%	0,79	3,23	0,871
T3	82,5%	83%	0,24	5,03	0,87
T4	38,6%	94%	0,78	5,92	0,664
N	77,3%	67,4%	0,39	2,4	0,779

*: acurácia T geral; **RV-**: razão de verossimilhança negativo; **RV+**: razão de verossimilhança positivo; **AUC**: "Area under the ROC Curve."

Tabela 2 - Acurácia diagnóstica da Ecoendoscopia no estadiamento T e N para o adenocarcinoma de esôfago e JEG

REFERÊNCIAS:

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al.. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 1º de julho de 2015;1(4):505.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* março de 2015;65(2):87–108.
3. Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: A SEER database analysis: Trends in esophageal cancer survival. *J Gastroenterol Hepatol.* junho de 2016;31(6):1141–6.
4. Li Z, Rice TW. Diagnosis and Staging of Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Surg Clin North Am.* outubro de 2012;92(5):1105–26.
5. Parry K., Haverkamp L., Bruijnen R.C.G., Siersema P.D., Offerhaus G.J.A., Ruurda J.P., et al.. Staging of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(3):400–6.
6. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* fevereiro de 2008;98(3):547–57.
7. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14(10):1479.
8. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al..Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* fevereiro de 2012;75(2):242–53.
9. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al.. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut.* outubro de 2001;49(4):534–9.
10. Ishihara R, Matsuura N, Hanaoka N, Yamamoto S, Akasaka T, Takeuchi Y, et al.. Endoscopic imaging modalities for diagnosing invasion depth of superficial esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol [Internet].* dezembro de 2017 [citado 15 de novembro de 2018];17(1). Disponível em: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0574-0>
11. Luo L, He L, Gao X, Huang X, Shan H, Luo G, et al.. Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. Zhang L, organizador. *PLOS ONE.* 7 de julho de 2016;11(7):e0158373.
12. Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-Frequency Endoscopic Ultrasonography in the Evaluation of Superficial Esophageal Cancer. *Endoscopy.* maio de 2003;35(5):429–36.
13. Puli SR, Reddy JBK, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. Accuracy of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Distal and Celiac Axis Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Dig Dis Sci.* setembro de 2008;53(9):2405–14.
14. van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* fevereiro de 2008;98(3):547–57.

15. Dyer SM, Levison DB, Chen RY, Lord SJ, Blamey S. Systematic review of the impact of endoscopic ultrasound on the management of patients with esophageal cancer. *Int J Technol Assess Health Care*. janeiro de 2008;24(01):25–35.
16. Young PE, Gentry AB, Acosta RD, Greenwald BD, Riddle M. Endoscopic Ultrasound Does Not Accurately Stage Early Adenocarcinoma or High-Grade Dysplasia of the Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. dezembro de 2010;8(12):1037–41.
17. Qumseya BJ, Brown J, Abraham M, White D, Wolfsen H, Gupta N, et al..Diagnostic performance of EUS in predicting advanced cancer among patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia/early adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. abril de 2015;81(4):865-874.e2.
18. Qumseya BJ, Bartel MJ, Gendy S, Bain P, Qumseya A, Wolfsen H. High rate of over-staging of Barrett's neoplasia with endoscopic ultrasound: Systemic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. maio de 2018;50(5):438–45.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al.. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 4 de dezembro de 2009;339(jul21 1):b2700–b2700.
20. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al.. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de outubro de 2011;155(8):529–36.
21. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 6 de setembro de 2003;327(7414):557–60.
22. Griffin S.M., Burt A.D., Jennings N.A. Lymph node metastasis in early esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2011;254(5):731–6.
23. Scotinotis IA, Kochman ML, Lewis JD, Furth EE, Rosato EF, Ginsberg GG. Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc*. dezembro de 2001;54(6):689–96.
24. Siewert JR, Ott K. Are Squamous and Adenocarcinomas of the Esophagus the Same Disease? *Semin Radiat Oncol*. janeiro de 2007;17(1):38–44.
25. Salminen J.T., Färkkilä M.A., Rämö O.J., Toikkanen V., Simpanen J., Nuutinen H., et al.. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of adenocarcinoma of the distal oesophagus and oesophagogastric junction. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(12):1178–82.
26. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al.. Long-term Efficacy and Safety of Endoscopic Resection for Patients With Mucosal Adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology*. março de 2014;146(3):652-660.e1.
27. Larghi A., Lightdale C.J., Memeo L., Bhagat G., Okpara N., Rotterdam H. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):16–23.
28. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, Deprez PH, Piessevaux H, Pohl H, et al.. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut*. 1º de setembro de 2010;59(9):1169–77.
29. Dunbar KB, Spechler SJ. The Risk of Lymph-Node Metastases in Patients With High-Grade Dysplasia or Intramucosal Carcinoma in Barrett's Esophagus: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. junho de 2012;107(6):850–62.

30. Hirst J, Smithers BM, Gotley DC, Thomas J, Barbour A. Defining Cure for Esophageal Cancer: Analysis of Actual 5-Year Survivors Following Esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. junho de 2011;18(6):1766–74.
31. Purwar P, Bambarkar S, Jiwnani S, Karimundackal G, Laskar SG, Pramesh CS. Multimodality Management of Esophageal Cancer. *Indian J Surg*. dezembro de 2014;76(6):494–503.
32. Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, et al.. Multimodal treatment for resectable esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. julho de 2011;59(7):461–6.
33. van Heijl M, van Lanschot J, Koppert L, van Berge Henegouwen M, Muller K, Steyerberg E, et al.. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg* [Internet]. dezembro de 2008 [citado 15 de novembro de 2018];8(1). Disponível em: <http://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2482-8-21>
34. Zhu L-L, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao G-Y, Liu C, et al.. A Meta-Analysis of Concurrent Chemoradiotherapy for Advanced Esophageal Cancer. *PloS One*. 2015;10(6):e0128616.
35. Dhupar R., Rice R.D., Correa A.M., Weston B.R., Bhutani M.S., Maru D.M., et al.. Endoscopic ultrasound estimates for tumor depth at the gastroesophageal junction are inaccurate: Implications for the liberal use of endoscopic resection. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):1812–6.
36. Crabtree TD, Yacoub WN, Puri V, Azar R, Zoole JB, Patterson GA, et al.. Endoscopic ultrasound for early stage esophageal adenocarcinoma: implications for staging and survival. *Ann Thorac Surg*. maio de 2011;91(5):1509–15; discussion 1515–1516.
37. Ardeleanu V, Francu L, Georgescu C. Neoangiogenesis. Assessment in Esophageal Adenocarcinomas. *Indian J Surg*. dezembro de 2015;77(S3):971–6.
38. Mohiuddin K, Dorer R, El Lakis MA, Hahn H, Speicher J, Hubka M, et al.. Outcomes of Surgical Resection of T1bN0 Esophageal Cancer and Assessment of Endoscopic Mucosal Resection for Identifying Low-Risk Cancers Appropriate for Endoscopic Therapy. *Ann Surg Oncol*. agosto de 2016;23(8):2673–8.
39. Nijhawan P.K., Wang K.K. Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(3):328–32.
40. Bergeron E.J., Lin J., Chang A.C., Orringer M.B., Reddy R.M. Endoscopic ultrasound is inadequate to determine which T1/T2 esophageal tumors are candidates for endoluminal therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(2):765–73.
41. Pech O., Günter E., Dusemund F., Ell C. Value of high-frequency miniprobos and conventional radial endoscopic ultrasound in the staging of early Barrett's carcinoma. *Endoscopy*. 2010;42(2):98–103.
42. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. janeiro de 2016;111(1):30–50.
43. Wagner TD, Khushalani N, Yang GY. Clinical T2N0M0 carcinoma of thoracic esophagus. *J Thorac Dis*. março de 2010;2(1):36–42.
44. Shin S., Kim H.K., Choi Y.S., Kim K., Shim Y.M. Clinical stage T1-T2N0M0

oesophageal cancer: accuracy of clinical staging and predictive factors for lymph node metastasis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014;46(2):274–9.

45. Hardacker T.J., Ceppa D.K., Okereke I., Rieger K.M., Jalal S.I., LeBlanc J.K., et al.. Treatment of Clinical T2N0M0 Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3739–43.

46. Barbetta A., Schlottmann F., Nobel T., Sewell D.B., Hsu M., Tan K.S., et al.. Predictors of Nodal Metastases for Clinical T2N0 Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg [Internet]*. 2018;((Barbetta A.; Schlottmann F.; Nobel T.; Sewell D.B.; Bains M.S.; Bott M.; Isbell J.M.; Jones D.R.; Molena D., molenad@mskcc.org) Department of Surgery, Division of Thoracic Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, United States). Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000847314>

47. Tekola B.D., Sauer B.G., Wang A.Y., White G.E., Shami V.M. Accuracy of endoscopic ultrasound in the diagnosis of T2N0 esophageal cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45(3):342–6.

48. Lv H-W, Xing W-Q, Shen S-N, Cheng J-W. Induction therapy for clinical stage T2N0M0 esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. outubro de 2018;97(40):e12651.

49. Robb WB, Messenger M, Dahan L, Mornex F, Maillard E, D'Journo XB, et al.. Patterns of recurrence in early-stage esophageal cancer after QTRT and surgery compared with surgery alone. *Br J Surg*. janeiro de 2016;103(1):117–25.

50. Bergman JJGHM. The endoscopic diagnosis and staging of esophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. janeiro de 2006;20(5):843–66.

51. Siemsen M., Svendsen L.B., Knigge U., Vilmann P., Jensen F., Rasch L., et al.. A prospective randomized comparison of curved array and radial echoendoscopy in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(5):671–6.

52. Yang Y-S, Hu W-P, Ni P-Z, Wang W-P, Yuan Y, Chen L-Q. Esophageal luminal stenosis is an independent prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget [Internet]*. 27 de junho de 2017 [citado 19 de novembro de 2018];8(26). Disponível em: <http://www.oncotarget.com/fulltext/14762>

53. Morgan MA, Twine CP, Lewis WG, Lambe R, Oliphant HE, Robinson M, et al.. Prognostic significance of failure to cross esophageal tumors by endoluminal ultrasound: Esophageal EUS failure for cancer. *Dis Esophagus*. setembro de 2008;21(6):508–13.

54. Hordijk ML, Zander H, van Blankenstein M, Tilanus HW. Influence of tumor stenosis on the accuracy of endosonography in preoperative T staging of esophageal cancer. *Endoscopy*. fevereiro de 1993;25(2):171–5.

55. Mariette C., Balon J.M., Maunoury V., Taillier G., Van Seuningem I., Triboulet J.P. Value of endoscopic ultrasonography as a predictor of long-term survival in esophageal carcinoma. *Br J Surg*. 2003;90(11):1367–72.

56. Heidemann J., Schilling M.K., Schmassmann A., Maurer C.A., Büchler M.W. Accuracy of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of esophageal carcinoma. *Dig Surg*. 2000;17(3):219–24.

57. Vazquez-Sequeiros E., Wiersema M.J. High-frequency US catheter-based staging of early esophageal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(1):95–9.

58. Räsänen J.V., Sihvo E.I.T., Knuuti M.J., Minn H.R.I., Luostarinen M.E.S., Laippala P., et al.. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):954–60.
59. Sihvo E.I.T., Räsänen J.V., Knuuti M.J., Minn H.R.I., Luostarinen M.E.S., Viljanen T., et al.. Adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: Positron emission tomography improves staging and prediction of survival in distant but not in locoregional disease. *J Gastrointest Surg.* 2004;8(8):988–96.
60. Heeren P.A.M., van Westreenen H.L., Geersing G.J., van Dullemen H.M., Plukker J.T.M. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy.* 2004;36(11):966–71.
61. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic Mucosal Resection as a Staging Technique to Determine the Depth of Invasion of Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* novembro de 2004;78(5):1777–82.
62. DeWitt J., Kesler K., Brooks J.A., LeBlanc J., McHenry L., McGreevy K., et al.. Endoscopic ultrasound for esophageal and gastroesophageal junction cancer: Impact of increased use of primary neoadjuvant therapy on preoperative locoregional staging accuracy. *Dis Esophagus.* 2005;18(1):21–7.
63. Mino-Kenudson M., Brugge W.R., Puricelli W.P., Nakatsuka L.N., Nishioka N.S., Zukerberg L.R., et al.. Management of superficial Barrett's epithelium-related neoplasms by endoscopic mucosal resection: Clinicopathologic analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(5):680–6.
64. Pech O., May A., Günter E., Gossner L., Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2223–9.
65. Waxman I., Raju G.S., Critchlow J., Antonioli D.A., Spechler S.J. High-frequency probe ultrasonography has limited accuracy for detecting invasive adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma: A case series. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1773–9.
66. Shami VM, Villaverde A, Stearns L, Chi KD, Kinney TP, Rogers GB, et al.. Clinical Impact of Conventional Endosonography and Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration in the Assessment of Patients with Barrett's Esophagus and High-grade Dysplasia or Intramucosal Carcinoma who have been Referred for Endoscopic Ablation Therapy. *Endoscopy.* fevereiro de 2006;38(2):157–61.
67. Prasad G.A., Buttar N.S., Wongkeesong L.M., Lewis J.T., Sanderson S.O., Lutzke L.S., et al.. Significance of neoplastic involvement of margins obtained by endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2380–6.
68. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, Bains MS, Rusch VW, Brennan MF, et al.. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg.* outubro de 2007;205(4):593–601.
69. Mennigen R., Tuebergen D., Koehler G., Sauerland C., Senninger N., Bruewer M. Endoscopic ultrasound with conventional probe and miniprobe in preoperative staging of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2008;12(2):256–62.
70. Thota P.N., Sada A., Sanaka M.R., Jang S., Lopez R., Goldblum J.R., et al.. Correlation between endoscopic forceps biopsies and endoscopic mucosal resection with

endoscopic ultrasound in patients with Barrett's esophagus with high-grade dysplasia and early cancer. *Surg Endosc Interv Tech.* 2017;31(3):1336–41.

71. Bartel M.J., Wallace T.M., Gomez-Esquivel R.D., Raimondo M., Wolfsen H.C., Woodward T.A., et al.. Role of EUS in patients with suspected Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: impact on endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(2):292–8.