

Cáncer de esófago

RESECCIÓN QUIRÚRGICA pág. 60

TRATAMIENTO MULTIMODAL pág. 64

TRATAMIENTO PALIATIVO pág. 68

Puntos clave

El estadio TNM (*tumor, node, metastasis*) es el predictor de supervivencia más importante.

La ultrasonografía endoscópica (USE) es la técnica más precisa para evaluar el estadio T (media 84%) y N (media 87%), superando en estudios comparativos a la tomografía computarizada (TC) y la tomografía con emisión de positrones (PET).

La PET es superior a la TC en la detección de metástasis a distancia.

El impacto de la USE-PAAF en el tratamiento del cáncer de esófago varía entre el 16 y el 77% de pacientes según los estudios, y consiste principalmente en la adición de radioquimioterapia previa a la cirugía.

No hay suficiente evidencia científica sobre el impacto de la USE-PAAF en el pronóstico de los pacientes con cáncer de esófago.

Aunque la utilidad de la USE en la reestadificación del cáncer de esófago tras tratamiento neoadyuvante es limitada, una reducción de más del 50% en la sección transversal del tumor evaluada mediante USE parece ser un parámetro preciso en la predicción de respuesta histológica completa.

Diagnóstico de extensión del cáncer de esófago

ANTONIO Z. GIMENO-GARCÍA Y ÀNGELS GINÈS

Servicio de Gastroenterología. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

El estadio tumoral es el mejor predictor de supervivencia en los pacientes afectados de neoplasia de esófago. De hecho, el pronóstico de la enfermedad se correlaciona tanto con la presencia de metástasis a distancia como con el grado de invasión parietal y la afectación ganglionar. Actualmente, la estadificación clínica del cáncer de esófago se realiza mediante el sistema TNM (*tumor, node, metastasis*), establecido por la American Joint Committee on Cancer¹ (tabla 1).

Además, y desde un punto de vista práctico, el diagnóstico de extensión de este tumor es de vital importancia, ya que tiene implicaciones directas en la selección del tratamiento más adecuado. De esta forma, los pacientes con estadio T1-2 serían buenos candidatos quirúrgicos, aquellos con estadio T3 o TxN1 se benefician de radioquimioterapia neoadyuvante², mientras que los pacientes con tumores T4 o metástasis a distancia son candidatos a procedimientos paliativos.

Técnicas de imagen disponibles para la estadificación del cáncer de esófago

Las técnicas utilizadas para la estadificación del cáncer de esófago son la tomografía computarizada (TC), la ultrasonografía endoscópica (USE) y la laparoscopia, especialmente en tumores del tercio esofágico inferior. Recientemente, se han introducido otras modalidades como la tomografía con emisión de positrones (PET) y la toracoscopia videoasistida.

Estadificación parietal del cáncer de esófago (estadio T)

El principal hallazgo de la TC en la invasión parietal del cáncer de esófago es el engrosamiento asimétrico de la pared por encima de 5 mm. Sin embargo, no es capaz de diferenciar entre los estadios T1-T2 o T2-T3³. La invasión de la grasa periesofágica sí que puede detectarse mediante la TC y, aunque esta técnica no ha mostrado una sensibilidad adecuada, su especificidad es superior al 90%, y permite, por tanto, excluir los estadios T4⁴.

La PET, al igual que la TC y, aunque presenta una sensibilidad elevada para detectar tumoración (78-95%), es incapaz de diferenciar las distintas capas de la pared esofágica y el tejido circundante y, por tanto, no es una técnica útil en la estadificación parietal⁵.

Múltiples estudios han demostrado que la USE es la mejor técnica para la estadificación parietal de este tumor (figs. 1 y 2). Esta técnica permite visualizar las distintas capas de la pared, ya que presentan diferente ecogenidad. La precisión global para el estadio T es del 84%⁶, aunque es superior en los estadios T3 y T4 ($\geq 90\%$) e inferior en los estadios T2 (64-82%) o T1 (75-82%)⁷. Posiblemente, esta diferencia esté en relación, por una parte, con la dificultad para detectar focos de infiltración microscópica y, por otra, con la reacción inflamatoria peritumoral, conduciendo a una infraestadificación en el primero de los casos y a una sobreestadificación en el segundo.

Una limitación de la USE son los tumores estenosantes, lo que sucede hasta en el 30% de los casos⁸. La dilatación previa a la exploración ecoendoscópica es una de las estrategias utili-

Lectura rápida



El estadio TNM (*tumor, node, metastasis*) es el predictor más importante de supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago.

La estadificación precisa del cáncer de esófago es fundamental, ya que permite seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada en cada paciente.

Las técnicas más utilizadas para la estadificación de este tumor son la tomografía computarizada (TC), la ultrasonografía endoscópica (USE), la laparoscopia y la tomografía con emisión de positrones (PET).

La PET es superior a la TC y a la USE para la estadificación M del cáncer de esófago.

Las limitaciones de la PET incluyen un número no despreciable de falsos positivos (15%), un alto coste y su aún baja disponibilidad.

Con respecto al estadio M, la punción espirativa guiada por USE (USE-PAAF) es de utilidad para evaluar pequeñas metástasis en lóbulo hepático izquierdo y, sobre todo, adenopatías celiacas (M1).



zadas incluso en tumores muy avanzados (T4) para solucionar el problema, y presenta un escaso riesgo de perforación⁹. El uso del ecoendoscopio sin óptica de 7,8 mm (Olympus MH-908, Tokio, Japón) es otra de las soluciones. Esta sonda “ciega” presenta una precisión similar a los ecoendoscopios convencionales y permite franquear la mayoría de las estenosis¹⁰. Finalmente, el uso de minisondas puede ser otra opción, si bien no ha sido recomendada de forma habitual por su dificultad para evaluar las adenopatías regionales y los tumores muy voluminosos.

Estadificación nodal del cáncer de esófago (estadio N)

El impacto del estadio N en el pronóstico de este tumor es independiente de la invasión parietal. De hecho, el tratamiento de los pacientes N1 cambia sustancialmente respecto a

los N0, e incluye radioquimioterapia preoperatoria.

La TC helicoidal de alta resolución ha demostrado una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para adenopatías regionales tan dispares como del 11-77%, el 71-95% y el 51-70%, respectivamente^{11,12}. La falta de especificidad y especialmente de sensibilidad de esta técnica se debe, fundamentalmente, a que se basa en criterios morfológicos, de manera que aquellas adenopatías superiores a 1 cm son consideradas patológicas¹³. Sin embargo, es obvio que no todos los ganglios inferiores a 1 cm son metastásicos y viceversa, ganglios superiores a 1 cm pueden albergar focos de micrometástasis.

La PET ha demostrado una sensibilidad inferior a la TC para la detección de adenopatías regionales, y oscila entre el 28-39%^{14,15}. Ello se debe a la imposibilidad de diferenciar las adenopatías regionales vecinas al tumor del propio tumor.

La USE se considera también la mejor de las técnicas para la estadificación regional

del cáncer de esófago. Su superioridad con respecto a la TC se ha puesto de manifiesto en diversos estudios (tabla 2)¹⁶⁻²¹. Los hallazgos morfológicos que indican malignidad en una adenopatía incluyen bordes bien definidos, forma redonda, hipocogenidad, homogeneidad y tamaño superior a 1 cm. Cuando todos estos signos están presentes, la precisión diagnóstica es del 80%⁶; sin embargo, esto sólo ocurre en el 25-40% de los casos. La introducción de la punción espirativa guiada por USE (USE-PAAF) ha supuesto un gran avance en la estadificación locorregional de este tumor, pues permite el diagnóstico citológico. En un estudio reciente se compararon prospectivamente la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica de la TC helicoidal, la USE y la USE-PAAF en el diagnóstico de extensión del cáncer de esófago en pacientes candidatos quirúrgicos. La USE-PAAF fue la mejor técnica para la estadificación N con una sensibilidad y precisión diagnóstica del 83 y el 87% frente al 29 y el 51% para la TC, y el 71 y el 74% para la USE sin PAAF²¹.

Tabla 1. Clasificación TNM para el diagnóstico de extensión de la neoplasia de esófago

Tumor primario			
Tis	Intraepitelial o invasión de la lámina propia		
T1	Invasión de la submucosa		
T2	Invasión de la muscular propia, sin sobrepasarla		
T3	Invasión de la adventicia		
T4	Invasión de órganos adyacentes		
Afectación ganglionar			
N0	Ausencia de metástasis linfáticas regionales		
N1	Presencia de metástasis linfáticas regionales		
Metástasis a distancia			
M0	Ausencia		
M1a	Presencia de metástasis linfáticas celiacas o cervicales		
M1b	Otras metástasis a distancia		
Estadios			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIa	T2-3	N0	M0
Estadio IIb	T1-3	N1	M0
Estadio III	T3	N1	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IVa	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b

TNM: *tumor, node, metastasis*.

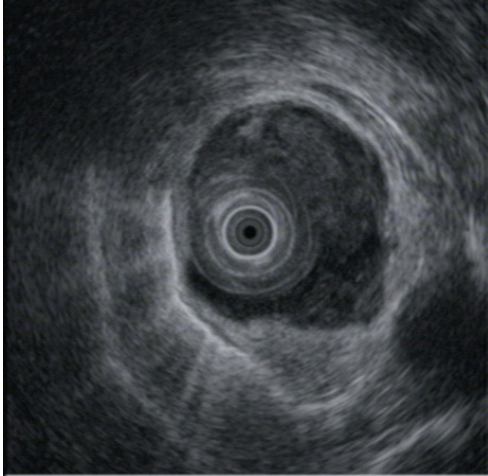


Figura 1. Neoplasia circunferencial de esófago T3. Obsérvese la ausencia de la estructura en capas de la pared, debida a la infiltración tumoral que llega hasta la adventicia (digitaciones del tumor en la grasa mediastínica).



Figura 2. Neoplasia de esófago T4. Obsérvese el contacto del tejido tumoral con la pared de la aorta, sin plano graso de separación entre ambas estructuras.

Estadificación de las metástasis a distancia del cáncer de esófago (estadio M)

En el momento del diagnóstico, las metástasis hepáticas, pulmonares, óseas, suprarrenales y cerebrales están presentes en el 35, 20, 9, 2 y 2% de casos, respectivamente²².

La TC ha sido la técnica más utilizada en esta indicación y presenta una sensibilidad global del 41 al 62%, una especificidad del 69 al 83% y una precisión diagnóstica del 63 al 90%^{23,24}.

La laparoscopia ha mostrado una mayor utilidad que la TC para detectar pequeñas metástasis hepáticas, así como implantes peritoneales en los tumores de esófago inferior o cardiales (sensibilidad del 95 frente al 21% de la TC)²⁵.

La PET se ha mostrado superior a la TC en la detección de metástasis a distancia, incluyendo adenopatías no regionales. Un estudio reciente comparó de forma prospectiva la PET con la combinación TC y USE para la detección de metástasis, y la primera demostró ser ventajosa tanto en sensibilidad, especificidad como en precisión diagnóstica¹⁴. Aunque se trata de una técnica de gran sensibilidad, los mayores problemas de la PET para la detección de metástasis a distancia estriban en los falsos positivos en el 15% de los pacientes, su alto coste y su aún baja disponibilidad en la actualidad.

Finalmente, el papel de la USE y la USE-PAAF en la estadificación M es limitado, debido a la baja penetración en profundidad de los ultrasonidos. Sin embargo, puede ser de utilidad en la valoración de pequeñas metástasis

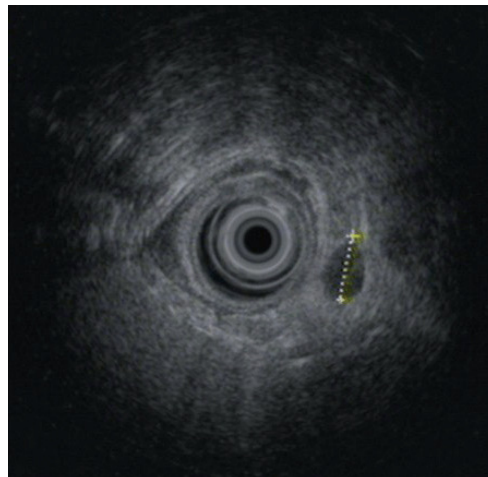


Figura 3. Adenopatía celiaca de características metastásicas en paciente con neoplasia de esófago.

sis hepáticas del lóbulo izquierdo y, sobre todo, en la evaluación de adenopatías celiacas (estadio M1a) con una excelente sensibilidad y especificidad (cerca del 100%)²⁴ (fig. 3).

Impacto de la USE y la USE-PAAF en el tratamiento y pronóstico del cáncer de esófago

La USE-PAAF es la técnica más precisa para la estadificación locoregional del cáncer de esófago y, dado que el estadio TNM es el mejor predictor de supervivencia, cabría esperar un impacto en el tratamiento y en el pronóstico de estos pacientes.

Lectura rápida



La USE y la USE-PAAF son las mejores técnicas para la estadificación parietal (T) y nodal (N) del cáncer de esófago, y es superior a la TC.

La USE-PAAF presenta una precisión diagnóstica media para el estadio T del 84%.

La USE presenta una precisión diagnóstica media para el estadio N del 87%.

Los tumores estenosantes de esófago casi siempre pueden ser estadificados previa dilatación esofágica o empleando el ecoendoscopio sin visión óptica o minisondas en algunos casos.

El impacto de la USE-PAAF en el tratamiento de la neoplasia de esófago oscila entre el 16 y el 77%, e implica, en la mayor parte de casos, la adición de tratamiento neoadyuvante.

No hay suficiente evidencia científica sobre el impacto de la USE-PAAF en el pronóstico de los pacientes con cáncer de esófago.

Una reducción de la sección transversal del tumor de más del 50%, medida por USE tras tratamiento neoadyuvante, se correlaciona con una respuesta histológica completa al tratamiento.

El beneficio de la radioquimioterapia neoadyuvante se limita a los pacientes con respuesta patológica completa.



Bibliografía recomendada

Vazquez-Sequeiros E, Wiersma MJ, Clain JE, Norton ID, Levy MJ, Romero Y, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125:1626-35.

Estudio prospectivo realizado en 125 pacientes en el que se compara la eficacia de la tomografía computarizada (TC), la ultrasonografía endoscópica (USE) y la punción aspirativa guiada por USE (USE-PAAF) en la estadificación locorregional del cáncer de esófago. Se analiza también el impacto en el tratamiento. La USE-PAAF fue la técnica más sensible y precisa para la estadificación N. Además, modificó el tratamiento en el 77% de los pacientes evaluados.

Harewood GC, Kumar KS. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on esophageal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:433-9.

Estudio retrospectivo que evalúa el impacto de la USE-PAAF sobre la recurrencia y supervivencia de 107 enfermos de cáncer de esófago comparándolos con una cohorte de 60 pacientes a quienes no se practicó la exploración. La USE-PAAF se asoció con una reducción tanto de la recurrencia como de la mortalidad por la enfermedad (odds ratio [OR] = 0,63; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,43-0,87, y OR = 0,66; IC del 95%, 0,47-0,90).

Tabla 2. Eficacia diagnóstica de la ultrasonografía endoscópica (USE) y la tomografía computarizada (TC) en la estadificación T y N del cáncer de esófago. Adaptado de Ginès et al²⁶.

	N	Estadio T		Estadio N	
		USE	TC	USE	TC
Hadzijahic et al ¹⁶	74	89%	59%	80%	51%
Grimm et al ¹⁷	49	89%	62%		
Ziegler et al ¹⁸	37	89%	51%	69%	51%
Heintz et al ¹⁹	22	77%	64%	86%	50%
Botet et al ²⁰	50	92%	60%	88%	74%
Vazquez-Sequeiros et al ²¹	125			81%	61%
Rasanen et al ¹⁵	42			75%	66%

Con relación al impacto sobre el tratamiento, en un estudio prospectivo se examinó la influencia de la USE-PAAF en 100 pacientes consecutivos afectados de cáncer de esófago a través de una encuesta a cirujanos²⁷. La USE condujo a un cambio en la estrategia de tratamiento en el 16, 18 y 32%, y se consideró de utilidad en el 87, el 65 y el 63% de los casos.

En otro estudio con diseño retrospectivo, se evaluó el impacto de la USE-PAAF en 198 pacientes con cáncer de esófago y adenopatías en quienes una citología positiva cambiaba la actitud terapéutica²⁸. En el 20% de los pacientes, la citología obtenida por USE-PAAF demostró adenopatías metastásicas a distancia (cervicales, mediastínicas proximales o celíacas) y cambió el tratamiento en el 65% de los pacientes.

Finalmente, en un estudio prospectivo, la USE-PAAF alteró el tratamiento en el 77% de los pacientes, en la mayoría de los casos hacia un tratamiento combinado (radioquimioterapia neoadyuvante y cirugía)²⁹.

Por otra parte, un estudio reciente estimó el impacto de la USE-PAAF en la supervivencia y el tiempo libre de recidiva en la neoplasia de esófago³⁰. Para ello se comparó una cohorte de pacientes que habían sido estadificados con USE-PAAF con otra cohorte retrospectiva que no había recibido esta exploración. La USE-PAAF se asoció con una reducción del riesgo de recidiva y una disminución en la mortalidad. El impacto de la USE-PAAF se atribuyó al uso apropiado del tratamiento neoadyuvante en los pacientes que fueron estudiados mediante esta técnica. Sin embargo, las conclusiones de este estudio han de tomarse con cautela, dada la naturaleza del diseño y la heterogeneidad de los tratamientos administrados.

Reestadificación tras el tratamiento neoadyuvante

La precisión de las técnicas de imagen, incluyendo la USE, en la reestadificación del tumor tras tratamiento neoadyuvante es sólo moderada, dada la similitud morfológica entre los cambios inflamatorios producidos tras el tratamiento y el tejido tumoral residual. Se ha documentado que la reducción en el área tumoral (*cross-sectional area*) tras el tratamiento preoperatorio mayor del 50% es un parámetro preciso para predecir una respuesta patológica completa³¹. Con respecto a la evaluación del estadio N tras el tratamiento neoadyuvante no existe actualmente suficiente evidencia que apoye el uso sistemático de la USE-PAAF en esta indicación³².

Bibliografía

GH www.ghcontinuada.com
 Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante
 ■ Ensayo clínico controlado

1. AJCC Cancer Staging Manual/American Joint Committee on cancer. 6th ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2002.
2. Walsh TN, Norman N, Hollywood D, Nelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodality therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *New Engl J Med*. 1996;335:462-7.
3. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, PET. *Chest Surg Clin N Am*. 2000;3:47.
4. Romagnuolo J, Scott J, Hawes RH, Hoffman BJ, Reed CE, Aithal GP, et al. Helical CT versus EUS with fine needle aspiration for celiac node assessment in patients with esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:648.
5. Berger Ac, Scott WJ. Non invasive staging of esophageal carcinoma. *J Surg Res*. 2004;117:127-33.

Bibliografía recomendada

Penman ID, Henry E. Advanced esophageal cancer. *Gastrointest Clin N Am.* 2005;15:101-16.

Artículo de revisión en el que se comentan las técnicas disponibles para la estadificación del cáncer de esófago así como las limitaciones de éstas. Se hace hincapié en la USE y su utilidad en la estadificación locoregional y el impacto en el estadio tumoral y en el tratamiento.

Ginès A, Fernández-Esparrach G, Pellisé M, Llach J, Sendino O, Mata A, et al. Impacto de la USE y la USE-PAAF en el manejo de los pacientes con cáncer de esófago. Revisión crítica de la literatura. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:314-9.

Artículo en que se realiza una revisión crítica de la literatura médica centrada en el impacto diagnóstico, terapéutico y evolutivo de la USE en los pacientes con cáncer de esófago. Además, se revisan los datos existentes en relación con el coste-efectividad de la técnica en esta enfermedad.

6. Rosch T. Endosonographic staging of the esophageal cancer: a review of literature result. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995;5:537.
7. Saunders HS, Wolfman NT, Ott DJ. Esophageal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin N Am.* 1997;35:281.
8. Van Dam J, Rice TW, Catalana MF, Kirby T, Sivak Jr MV. High grade malignant stricture is predictive of tumor stage. Risks of endosonographic evaluation. *Cancer.* 1993;71:2910-7.
9. Wallace MB, Hawes RH, Sahai AV, Van Velse A, Hoffman BJ. Dilatation of malignant esophageal stenosis to allow EUS-guided fine-needle aspiration: safety and effect on patient management. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:309-13.
10. Mallery S, Van Dam J. Increased rate of complet EUS staging of patients with esophageal cancer using the nonoptical, wire-guided echoendoscope. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:53-7.
11. Yoon Jc, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection-prospective study. *Radiology.* 2003;227:764.
12. Wu LF, Wang BZ, Feng JL, Cheng WR, Liu GR, Xu XH, et al. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral TC and MRI. *World J Gastroenterol.* 2003;9:219.
13. Van Overhagen H, Becker CD. Diagnosis and staging of carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction, and detection of postoperative recurrence by computed tomography. En: Meyers MA, editor. *Neoplasms of the digestive tract. Imaging, staging and management.* Filadelfia: Lippincott-Raven; 1998. p. 31-48.
14. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stooibants S, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:3202-10.
15. Rasanen JV, Suhvo EIT, Knuuti MJ, Minn HRI, Luostarienen ME, 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 esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:954.
16. Hadzijahic N, Wallace MB, Hawes RH, Van Velse A, Le Veen M, Marsi V, et al. CT or EUS for the initial staging of esophageal cancer? A cost minimization analysis. *Gastrointest Endosc.* 2000;38:460-7.
17. Grimm H, Binmoeller KF, Hamper K, Koch J, Henne Bruns D, Soehendra N, et al. Endosonography for preoperative ataging of esophageal and gastric cancer. *Endoscopy.* 1993;25:224-30.
18. Ziegler K, Sanft C, Zeitz M, Friedrich M, Stein H, Haring R, et al. Evaluation of endosonography in TN staging of oesophageal cancer. *Gut.* 1991;32:16-20.
19. Heintz A, Hohne U, Schweden F, Junginger T. Endosonography versus computerized tomography in preoperative staging of esophageal cancers. *Z Gastroenterol.* 1991;29:49-52.
20. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Winawer SJ, Urmacher C, et al. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology.* 1991;181:419-25.
21. ● Vazquez-Sequeiros E, Wiersma MJ, Clain JE, Norton ID, Levy MJ, Romero Y, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology.* 2003;125:1626-35.
22. Quint LE, Hepburn LM, Francis IR, White IR, Orringer MB. Incidence and distribution of distant metastasis in newly diagnosed esophageal carcinoma. *Cancer.* 1995;76:1120.
23. Levin MS, Chu P, Furth EE, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H. Carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction: sensitivity of radiographic diagnosis. *Am J Roentgenol.* 1997;168:1423-6.
24. 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-esophageal carcinoma. *Gut.* 2001;49:534-9.
25. Bemelman WA, Van Delden OM, Van Lanschot JJ, De Wit LT, Smits NJ, Fockens P, et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in staging of carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *J Am Coll Surg.* 1995;181:421-5.
26. ● Ginès A, Fernández-Esparrach G, Pellisé M, Llach J, Sendino O, Mata A, et al. Impacto de la ultrasonografía endoscópica (USE) y la punción aspirativa guiada por USE (USE-PAAF) en el manejo de los pacientes con cáncer de esófago. Revisión crítica de la literatura. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:314-9.
27. ● Preston SR, Clark JWB, Martin IG, Ling HM, Harris KM. The effect of endoscopic ultrasound on the management of 100 consecutive of esophageal and junction carcinoma. *Br J Surg.* 2003;90:1220-4.
28. Giovannini M, Monges G, Seitz JF, Moutardier V, Bernardini D, Thomas P, et al. Distant lymph node metastasis in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Endoscopy.* 1999;31:536-40.
29. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, et al. Impact of EUS-guided fine needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:751-7.
30. ● Harewood GC, Kumar KS. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on esophageal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:433-9.
31. Willis J, Cooper Gs, Isenberg G, Sivak MR Jr, Levitan N, Clayman J, et al. Correlation of EUS measurement with pathological assessment of neoadjuvant therapy response in esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:655-61.
32. ● Penman ID, Henry E. Advanced esophageal cancer. *Gastrointest Clin N Am.* 2005;15:101-16.