

Utilidad diagnóstica del ultrasonido endoscópico en lesiones subepiteliales del tracto digestivo alto

Diagnostic utility of endoscopic ultrasound in subepithelial lesions of the upper digestive tract

José G. López-Fuentes*, Fany Flores-Rentería, Gerardo Reyes-Aguilar, Eric Saucedo-Moreno, Rodrigo Soto-Solís, Teresa Galicia-Gómez, Luis A. Waller-González

Servicio de Endoscopia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Las lesiones subepiteliales (LSE) comprenden un conjunto de hallazgos endoscópicos que semejan un abultamiento de la pared intestinal a menudo cubierto por mucosa intacta, su diagnóstico diferencial incluye lesiones benignas, potencialmente malignas y malignas no discernibles mediante estudios endoscópicos convencionales. Durante más de 20 años su abordaje ha evolucionado significativamente tras la introducción del ultrasonido endoscópico (USE) y recientemente el disponer de tejido ha permitido mejorar el cuidado de los pacientes. **Objetivo:** Describir la utilidad diagnóstica del USE en la evaluación de LSE del tracto digestivo alto. **Materiales y métodos:** Estudio de prueba diagnóstica que incluyó pacientes que fueron a endoscopia por lesiones subepiteliales del tracto digestivo alto durante el periodo de tiempo de 01/2016 a 03/2020 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; quienes fueron evaluados con videoendoscopia y USE. Se consideraron características asociadas a malignidad: tamaño mayor a 30 mm, adenopatías regionales, ecogenicidad heterogénea y bordes irregulares. La presencia de malignidad se confirmó por histopatología, a partir de muestras por punción con aguja fina. **Resultados:** De un total de 65 pacientes referidos por LSE se incluyeron 41 pacientes con LSE confirmadas, 83 % fueron mujeres, la mediana de edad fue 61 (RIC 49-69) años. Se realizó USE en 25/41 pacientes (60.9%); de estos, fueron sometidos a biopsia 14 pacientes. La localización de la LSE fue: 9.75% en esófago, 73.1% en estómago y 17% en duodeno; con un tamaño de 17.5 (RIC 10.6-35.2) mm. Se determinó malignidad por criterios de USE en 8/25 (32 %), de los cuales en 6/8 pacientes (75 %) fueron confirmados por histopatología. Para diagnosticar malignidad con el USE se obtuvo: sensibilidad 100% (IC95%, 51-100), especificidad 62.5% (IC95%, 30.5-86.3), VPP 57.1% (IC95%, 25-84), VPN 100% (IC95%, 56.6-100) y exactitud diagnóstica 75% (IC95%, 46.8-91.14). Todas las lesiones malignas fueron tratadas. **Conclusiones:** El USE presenta alta sensibilidad y especificidad en la evaluación diagnóstica de LSE del tracto digestivo alto; las cuales se incrementan al realizar biopsia por punción con aguja fina, especialmente cuando se realizan 2 pases.

Palabras clave: Utilidad diagnóstica. Ultrasonido endoscópico. Lesiones subepiteliales.

Correspondencia:

José G. López-Fuentes

E-mail: lopez202216@hotmail.com

Fecha de recepción: 31-07-2020

Fecha de aceptación: 14-08-2020

DOI: 10.24875/END.M20000265

Endoscopia. 2020;32(Supl 2):386-404

www.endoscopia-ameg.com

0188-9893/© 2020. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permayer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Introducción

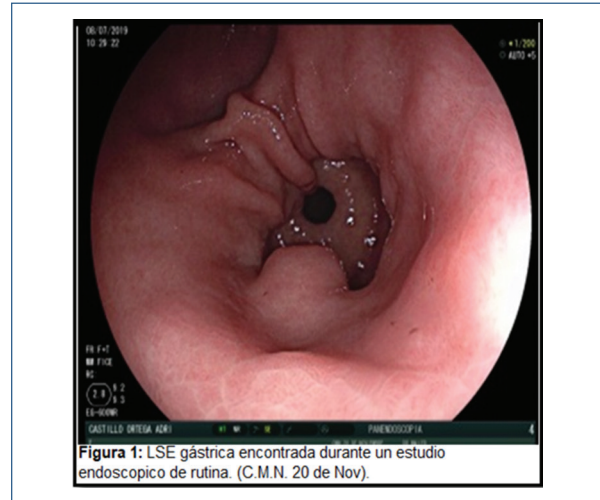
El término lesiones subepiteliales (LSE) del tracto digestivo alto comprende a un conjunto de hallazgos endoscópicos caracterizados por una presentación clínica silente que semejan un abultamiento de la pared intestinal, a menudo cubierto por mucosa intacta (Fig. 1). Estimaciones reportan que menos del 1 % de todos los procedimientos endoscópicos diagnosticarán una LSE¹. Su descubrimiento por lo general de carácter incidental en el 85 % de los casos y recientemente fue asociado con la detección de cáncer gástrico temprano durante estudios de escrutinio².

La importancia de este incidente endoscópico radica en su etiología, la cual se conoce que corresponderá hasta en una quinta parte de los casos a la impresión en el tracto digestivo de estructuras extraintestinales tanto normales como anormales. En aquellas LSE con un origen real en las capas de la pared intestinal, confirmado por ultrasonido endoscópico su descubrimiento se ha asociado hasta en un 15-20% a malignidad, por lo general avanzada.

Su presencia en el tracto digestivo no justificará la indicación por la cual fue solicitada la valoración endoscópica, encontrándose comúnmente en pacientes asintomáticos. Se sabe que tan solo en 13% de los estudios la clínica que motivo la valoración fue consecuencia del hallazgo endoscópico, siendo el síndrome anémico por pérdidas crónicas la más común forma de presentación. Otros síntomas incluyen: sangrado digestivo manifiesto, dolor abdominal crónico, pérdida de peso y obstrucción luminal. Tanto hombres como mujeres son afectados por igual y la edad promedio al diagnóstico ronda los 50 años³.

Su distribución, es por lo general constante en el tracto digestivo alto y se ha reportado: estómago 60%, esófago 30%, mientras que el duodeno se verá afectado en aproximadamente el 10% de los casos⁴. En el tracto digestivo bajo es menos frecuente y su descubrimiento se documenta principalmente durante el abordaje de síntomas crónicos intestinales bajos o el escrutinio de cáncer colorrectal. En un estudio con 40 individuos con LSE colorrectal la distribución y frecuencia fueron: ciego y colon ascendente 23%, colon transversal y descendente en 7%, mientras que la región rectosigmoidea fue el sitio de localización en el 70% de los casos, siendo el tumor neuroendocrino de recto a este nivel la más común LSE⁵.

Cabe destacar que cuando la localización es el tracto digestivo alto, esta predice su comportamiento biológico; es decir, una LSE que asienta en esófago rara



vez presenta riesgo de transformación neoplásica (1%), mientras que en una lesión en estómago o duodeno la probabilidad de ser diagnosticado como tumor del estroma gastrointestinal (GIST) al examen histológico va del 69 al 94%^{6,7}.

El diagnóstico diferencial de las LSE encontradas en la panendoscopia abarca lesiones no neoplásicas (ej. varices) o lesiones neoplásicas prácticamente sin potencial maligno (ej. leiomioma y lipoma). Sin embargo, existe también un grupo de estas con un alto potencial de malignidad, entre ellos los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y tumores neuroendocrinos (NET), por lo que tratar con pacientes con LSE es un verdadero ejercicio de estratificación de riesgo⁸ (tabla 1).

La endoscopia convencional representa la primera línea de investigación y en pocas ocasiones será suficiente para definir una lesión de bajo o alto riesgo en función de sus características. Solo en algunas ocasiones será suficiente para definir una lesión como de bajo riesgo, como el caso de un páncreas ectópico en la curvatura mayor del antro, o alto riesgo con el hallazgo de una masa de gran tamaño con mucosa de superficie ulcerada como un GIST de alto grado (Fig. 2). Dos estudios prospectivos han demostrado que la apariencia endoscópica tiene una sensibilidad del 89% - 98% y una especificidad del 29% - 64%⁹.

Solo en lipomas la endoscopia representa el método diagnóstico definitivo tras documentar la presencia del signo de la almohada "pillow sign" (sensibilidad del 99 %) ⁹. En el resto de las lesiones, su utilidad está en la capacidad para estimar su tamaño al utilizar como

Tabla 1. Resumen de características endoscópicas y ecoendoscópicas de las LSE del tracto digestivo alto

Lesión subepitelial	Apariencia endoscópica	Capa USE	Apariencia ecoendoscópica
Benignas			
GIST, bajo riesgo	Sin características específicas, ausencia de ulceración.	4ta (rara vez 2da o 3ra)	Hipoecogénica, mayormente <3-5 cm, bordes lisos, regulares, homogénea. Ocasionalmente se ha reportado GIST maligno en <3 cm.
Leiomioma	Sin características específicas	2da, 3ra o 4ta	Hipoecogénica, bien delimitada
Lipoma	Amarilla, signo de la almohada, signo de la tienda, usualmente aislado.	3ra	hiperecogénico, homogéneo, márgenes lisos
Varices	Tinte azul, tortuosa, fácilmente compresible	3ra	Anecoica, serpiginosa, Doppler (+)
Origen neural: Schwannoma, neuroma, neurofibroma	Sin características específicas	3ra o 4ta	Hipoecogénica
Tumor de células granulares	Sin características específicas, menor a 4 mm y solitario	2da o 3ra	Hipoecogénica, ecotextura heterogénea
pólipo fibroide inflamatorio	Liso, usualmente solitario, pólipo sésil con ulceración de la mucosa de superficie	3ra o 4ta	Hipo o hiperecogénico, bordes indistintos, apariencia homogénea
Quiste de duplicación	Apariencia lisa y regular, comprensible	Cualquiera o extramural	Anecoico, 3-5 ecocapa, redondo u oval, ausencia de señal Doppler
Linfangioma	Masa de apariencia quística, compresible, más común en intestino delgado	3ra	Anecoica con septos internos
páncreas ectópico	90 % en antro, 90 % umbilicación central (ducto de drenaje)	2da, 3ra o 4ta	Hipoecogénica o ecogenicidad mixta, márgenes indistintos
Hiperplasia de glándulas de Brunner	Bulbo duodenal, usualmente única	2da o 3ra	Hipoecogénica, área anecoica debido a conducto, márgenes lisos
Potencialmente malignas			
GIST, maligno	Presencia de ulceración de la mucosa	4ta (rara vez 2da o 3ra)	Hipoecogénica, > 3 cm, bordes irregulares, espacios quísticos, heterogénea, adenopatías asociadas
Carcinoide	Sin características específicas, puede ser amarillo, gástricos a menudo son útiles; tipo 1 y 2 son usualmente benignos y el tipo 3 es usualmente maligno	2da o 3ra	Medianamente hipoeocogénica isoecogénico, homogéneo, oval o redondo con márgenes lisos
Linfoma	Sin características específicas	2da, 3ra o 4ta	Hipoecogénica
metástasis	Sin características específicas	Cualquiera o todas	Hipoecogénica, masa heterogénea
Tumor glómico	Sin características específicas	3ra << 4ta	Hipo o hiperecogénico; más de la mitad tienen puntos hiperecogénicos internos que corresponden a calcificaciones

referencia la pinza de biopsia abierta. Adicionalmente, se puede saber si una lesión es blanda o firme. Finalmente, permite definir su localización, tamaño, forma, movilidad, color y estado de la mucosa superficial. Todos datos de gran importancia para el abordaje y la toma de decisiones posteriores.

A menos que el diagnóstico definitivo pueda realizarse por criterios endoscópicos (ej. Lipoma), todas las lesiones de >10 mm deberán evaluarse con USE como siguiente paso.

Al momento de su descubrimiento, la mayoría de LSE son menores a 20 mm de diámetro, por lo que

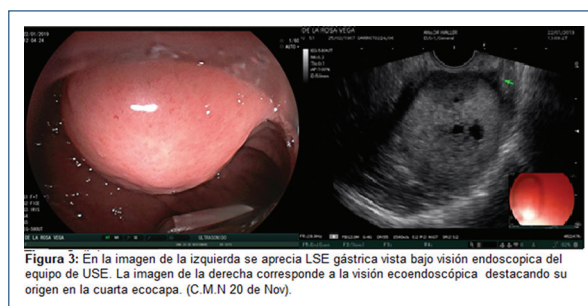


otras modalidades de corte transversal como el ultrasonido transabdominal (USG), tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), si bien de utilidad para diferenciarlas de compresiones extrínsecas (17.6%) no distinguen entre las diferentes LSE intramurales⁹.

La imagen ecoendoscópica típica de la pared intestinal exhibe cinco diferentes ecocapas y dependiendo de la región del tracto digestivo y la frecuencia del transductor es posible visualizar de 7 a 9 capas con una excelente resolución topográfica al utilizar ultrasonido de alta frecuencia¹⁰. Esta modalidad de exploración permite obtener información importante como: localización con relación a la pared (intra o extramural), naturaleza de la lesión (solida o quística), tamaño real, estado de los bordes, vascularidad, linfadenopatías regionales y relación con estructuras vecinas. Así mismo, junto con la endoscopia permiten la toma de muestras en aquellas lesiones en las que se sospecha malignidad (Fig. 3).

Algunas ocasiones el diagnóstico diferencial será relativamente sencillo con el uso del USE; por ejemplo, para la diferenciación entre un carcinoide gástrico pequeño limitado a la capa mucosa y una compresión extrínseca del tracto gastrointestinal provocado por un quiste esplénico gigante. Sin embargo, en otras varias circunstancias el diagnóstico no es tan sencillo, incluso con el uso de USE (ej. lesiones hipoecogénicas de la cuarta ecocapa).

Varios artículos han reportado que el diagnóstico diferencial entre las LSE por sus características ecoendoscópicas es extremadamente pobre, variando desde el 45.5% - 48%¹¹ De acuerdo con Moon y Cols, la



concordancia en 205 LSE fue correcta solamente en el 53.7% de los casos, mientras que el diagnóstico incorrecto abarcó lesiones hipoecogénicas dependientes de la tercera y cuarta ecocapa¹².

Se deduce que algunos parámetros ecoendoscópicos sugieren malignidad, entre ellos: el tamaño mayor a 30 mm, bordes irregulares, ecogenicidad heterogénea, patrón de crecimiento infiltrativo y la presencia de adenopatías regionales asociadas. Sin embargo, los estudios que definen estos criterios son escasos, limitados por el número de pacientes, diseño retrospectivo e inadecuada comparación con el estándar de oro (histopatología). Por lo tanto, en la actualidad se considerarán únicamente como un sustento ante la toma de decisiones¹².

Se concluye que el USE puede diagnosticar LSE malignas con una sensibilidad del 64% y especificidad del 80%, lo que obligará a la toma de biopsias para la confirmación con diagnóstico histológico¹³.

Aun cuando los nuevos métodos para caracterización del tejido como USE armónico contrastado y la elastografía en tiempo real, permiten demostrar los cambios

tempranos relacionados a degeneración maligna como, alteraciones en la rigidez y presencia de neovascularización de tejidos, en la actualidad estas técnicas no están validadas y su uso no se recomienda.

Algunas características sonográficas pueden ser diagnósticas de compresión extrínseca, lipoma, quiste o várice y no requerirán exploraciones complementarias. Por el contrario, en LSE asintomáticas con tamaño entre 20 y 50 mm sin criterios de malignidad por USE y no clasificables como lipomas o quistes la decisión terapéutica debe ser basada en los resultados de exámenes citológicos e histológicos, ya que si todas las lesiones con estas características son resecaadas el porcentaje de lesiones benignas es inaceptablemente alto¹³.

La capa de origen apoyara a estrechar las posibilidades diagnósticas, lesiones provenientes de la tercera ecocapa (submucosa) por lo general son lipomas, fibromas, carcinoides, tumores de células granulares, restos pancreáticos y quistes de duplicación. Cuando el origen involucra la cuarta ecocapa (muscular propia) representaran: leiomiomas, GIST y schwannomas. Otra posibilidad es la presencia de actividad metastásica en el tracto digestivo, la cual por lo general asienta sobre la 4ta y 5ta ecocapas confundiendo en su interpretación con un GIST¹⁴.

La ecogenicidad es un rasgo importante, ya que lesiones anecoicas podrán sugerir quistes, varices, linfagiomias o hemangiomias cavernosos, mientras que una lesión hipocogénica podrá suponer tumores mesenquimatosos (GIST, leiomioma, schwannoma), tumoración de células granulares, tumor neuroendocrino (NET), pólipo fibroide inflamatorio, metástasis, cáncer subepitelial, linfoma, amiloide, inflamación focal o incluso implantes endometriales. Mientras que las masas hiperecogénicas por lo general serán lipomas o fibromas. Un patrón de ecogenicidad mixta orientará a páncreas heterotópico, tumor maligno mesenquimatoso, pólipo fibrovascular, hematoma esofágico espontáneo o absceso de pared¹⁵.

Definir el tamaño exacto de las LSE es siempre importante y tiene implicaciones en la capacidad para realizar un diagnóstico acertado. De acuerdo con Akahoshi y Cols, la precisión diagnóstica de las LSE respecto a su tamaño es de 71% en tumores de 1-2 cm, 86% de 2-4 cm y 100% en tumores mayores a 4 cm¹⁶. Así mismo, en ciertas situaciones esta característica tiene valor pronóstico (ej. Pacientes con GIST menor a 10 mm tienen una probabilidad menor de malignidad cuando se compara a una lesión de 50 mm)^{16,17}.

Determinar la vascularidad de una LSE, así como la presencia de vasos sanguíneos en los tejidos vecinos es importante previo a intentar obtener biopsias, realizar punción con aguja fina o intentar remover una lesión. Identificar adenopatía y realizar aspiración de ganglios sospechosos resultará de utilidad en la estadificación locorregional ante la sospecha de lesiones malignas¹⁸.

Al ser el USE un estudio operador dependiente, el acuerdo interobservador variará en relación con el tipo de lesión estudiada. Un estudio que abordó la concordancia interobservador obtuvo una constante kappa de 0.63; siendo muy alta en lesiones anecoicas y compresiones extrínsecas ($k=0.8$), buena en lipomas ($k=0.65$), regular para leiomiomas y tumoraciones vasculares ($k=0.53$ y $k=0.54$ respectivamente) y pobre en el resto de las lesiones ($k=0.34$). Los años de experiencia del endoscopista influyen de forma significativa con la capacidad para lograr diagnósticos precisos usando USE¹⁹.

Una vez concluida la caracterización ecoendoscópica la conducta clínica a seguir dependerá de: factores propios de la lesión (etiología probable, localización, tamaño y clínica de presentación) y factores propios del paciente (edad, comorbilidades, necesidad y frecuencia de seguimiento)²⁰.

El objetivo del USE en LSE es identificar las lesiones benignas que requieren manejo conservador, las lesiones probablemente benignas susceptibles a manejo con métodos endoscópicos o vigiladas a intervalos regulares, las lesiones potencialmente malignas que requieren estudio con biopsia o resección quirúrgica y finalmente identificar aquellas lesiones definitivamente malignas que requieren resección quirúrgica completa. La única LSE que no requiere ningún tratamiento ni seguimiento son los lipomas; adicionalmente, algunas lesiones más pueden también incluirse, entre ellas las varices y algunos quistes submucosos cuando se presentan como lesiones simples y solitarias²⁰.

La referencia inmediata para manejo quirúrgico se considerará en todo paciente con obstrucción intestinal, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, adenopatía regional, así como cualquier tumor originado en el intestino delgado¹⁹. (Fig. 4)

En el último de los casos la biopsia guiada por USE previo a su resección solamente está recomendada si existen criterios de tumor primario irresecable, presencia de metástasis y que algún tratamiento neoadyuvante sea considerado al obtener el diagnóstico histológico (ej. terapia neoadyuvante con imatinib en el GIST avanzado)²¹.



La conducta conservadora fundamenta sus recomendaciones de vigilancia regular en estudios prospectivos, donde se observó que pacientes con LSE < 20 mm no demostraron en el seguimiento a 24 y 48 meses muertes relacionadas a cáncer o el desarrollo de nuevos síntomas relacionados a progresión, con menos de 8.5% de cambios en el tamaño de la masa durante el seguimiento^{22,23}.

Sin embargo, cuando la conducta clínica se inclina hacia la vigilancia, la cantidad e intervalo entre exploraciones son desconocidos. Una encuesta entre expertos reportó como adecuado el seguimiento anual con un acuerdo del 70%²³. Cualquier cambio de tamaño durante el periodo de vigilancia deberá seguirse de referencia inmediata a resección quirúrgica.

En LSE menores a 10 mm, a menudo benignas y con escasa importancia clínica la conducta apropiada optara por la vigilancia endoscópica anual. Derivado de su tamaño, estas lesiones incrementan el grado de dificultad en la adquisición de tejido para su estudio y la mayoría de las ocasiones el diagnóstico no será concluyente. La excepción a la regla ocurre ante la sospecha de un tumor neuroendocrino (NET), esto derivado a que estas lesiones muestran un comportamiento potencialmente maligno aún en lesiones menores a 10 mm y la resección vía quirúrgica o endoscópica deberá realizarse.

Las clínicas guías de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) en 2010 establecieron la resección quirúrgica para lesiones potencialmente malignas; es decir, aquellas mayores a 20 mm, con bordes irregulares, CD117 (+), espacios quísticos, focos hiperecogénicos internos, adenopatía asociada o ecogenicidad heterogénea²³. La Asociación Americana de Endoscopia

Gastrointestinal (ASGE) por su parte, ha fijado intervalos de seguimiento endoscópico cada 12 meses^{24,25}; mientras que la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Sociedad Japonesa de Cáncer recomiendan resección quirúrgica para todos los tumores estromales una vez que son histológicamente probados, aún aquellos menores a 20 mm, ya que la resección temprana es la única forma de garantizar la cura permanente^{26,27}.

Una estrategia propuesta para GIST gástrico de menor a 20 mm es la resección quirúrgica de lesiones con características ecoendoscópicas de riesgo, mientras que una estrategia alterna será someterlo a vigilancia periódica con USE a intervalos de 6 a 12 meses^{28,29}. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda al respecto la resección por cualquier medio cuando estos sean mayores a 20 mm⁸. Mientras que el riesgo de metástasis post resección se valorará individualizando su riesgo, de acuerdo con el resultado de la pieza quirúrgica basándose específicamente en el tamaño tumoral, índice mitótico y localización (gástrico vs intestino delgado incluidos colon y recto)³².

Las LSE asintomáticas que cumplan con cualquiera de los siguientes criterios definitivamente requieren resección: tamaño mayor a 50 mm, aumento significativo de tamaño, cambios en la estructura durante el periodo de seguimiento, desarrollo de síntomas durante la vigilancia, dos o más características endosonográficas sugerentes de malignidad, criterios citológicos, histológicos e inmunohistoquímicos de neoplasia maligna³³.

Con base en los datos recabados por el USE, es posible realizar la selección de la mejor técnica para el abordaje diagnóstico y terapéutico (endoscópico Vs quirúrgico). Las lesiones pequeñas dependientes de la segunda y tercera ecocapa son susceptibles a ser resecadas en su totalidad con técnicas endoscópicas, ya sea mediante resección endoscópica de la mucosa (REM) o disección endoscópica de la submucosa (DES), ofreciendo una mayor precisión diagnóstica que las técnicas de biopsias convencionales con pinzas estándar.

El espécimen para estudio histopatológico ideal obtenido por medios endoscópicos es aquel de tamaño suficiente para permitir estudios de inmunohistoquímica (IHQ). Su importancia sobresale cuando se identifican lesiones hipoecogénicas dependientes de la 4ta ecocapa (tumores estromales), con el fin de poder diferenciar lesiones completamente benignas como leiomioma (desmina+/actina+) o Schwannoma (S100+), de aquellas con potencial de malignidad: GIST (CD 117+, CD 34+, PDGFRA+ o DOG-1+)³³.

Al localizarse profundas en la pared intestinal, la adquisición de tejido de las LSE para estudio histopatológico supondrá un reto para el endoscopista¹. Las opciones actuales incluyen: biopsia estándar, biopsia con pinza jumbo, técnicas de destechamiento, biopsia sobre biopsia, ligadura endoscópica, aspiración con aguja fina (AAF), biopsia con aguja fina (BAF), resección endoscópica de la mucosa (REM), disección endoscópica de la submucosa (DES), tunelización submucosa con resección endoscópica (STER) y cirugía.

La pinza de biopsia estándar (volumen 5-6 mm³) en pocas ocasiones es suficiente para el diagnóstico en LSE dependientes de la submucosa o muscular propia. Las pinzas jumbo por su mayor capacidad (volumen 12-13 mm³) se sobreponen a este problema al menos en la teoría, tras permitir mejores muestras de la capa submucosa y con mejorando la precisión diagnóstica en algunos tipos de LSE. Recientemente Buscaglia et al.³³, realizaron un análisis retrospectivo en 129 pacientes que valoró el rendimiento diagnóstico con pinzas jumbo, reportándose un diagnóstico definitivo en el 65.1% en lesiones de la tercera ecocapa. Mientras que en LSE de la cuarta ecocapa este método obtuvo apenas el 40% de precisión diagnóstica. Las complicaciones incluyeron sangrado en un 35.7% de los pacientes con necesidad de terapia hemostática endoscópica en el 34.9%. Por lo tanto, aunque es una modalidad diagnóstica relativamente útil en lesiones de la tercera ecocapa será necesario tener en cuenta el riesgo significativo de sangrado³⁴.

En el año 2003 Gordon, et al. establecieron que la resección endoscópica con asa tiene un mejor rendimiento diagnóstico al realizar la comparación con las técnicas de biopsia estándar o jumbo, pero con una mayor tasa de complicaciones menores (ej. hemorragia leve).⁽³⁵⁾ Cantor, et al., publicaron el estudio comparativo más representativo sobre el rendimiento diagnóstico de la técnica biopsia sobre biopsia con pinza jumbo, comparándola contra la resección parcial con capuchón y asa. El objetivo fue determinar la precisión diagnóstica histológica en LSE gástricas dependientes de la tercera ecocapa. Los resultados reportaron una precisión apenas del 17% para el uso de pinza jumbo tras la toma de 8 biopsias. Por el contrario, la resección endoscópica con asa y capuchón reportó una precisión diagnóstica del 87%. Tales resultados concluyen que la resección parcial o total con asa o capuchón es un procedimiento seguro y superior a las biopsias jumbo¹².

Mimura, et al. introdujeron a mediados de los años 90 la técnica de destechamiento, que consiste en la creación de un defecto en la mucosa que cubre una LSE y

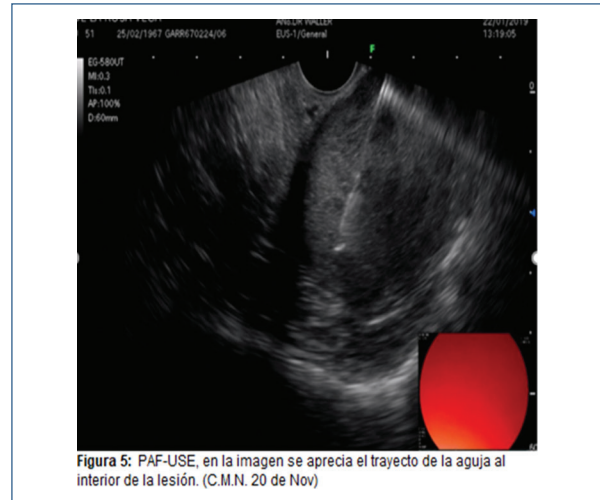


Figura 5: PAF-USE, en la imagen se aprecia el trayecto de la aguja al interior de la lesión. (C.M.N. 20 de Nov)

permite el acceso al realizar la resección parcial de la lesión. En la actualidad esta técnica puede ser asistida con aguja-cuchillo, asa, capuchón o dispositivo de ligadura endoscópica. Estas modificaciones han demostrado un incremento significativo en la precisión diagnóstica, en comparación con la pinza de biopsia³⁶.

Una desventaja del uso de biopsias jumbo y las técnicas de resección parcial (destechamiento), es el desarrollo de fibrosis perilesional, la cual puede dificultar intentos posteriores de resección endoscópica y en algunos casos volverla imposible de realizar^{37,38}.

El principio básico de la PAF/BAF guiadas por USE, es la obtención de información que pueda afectar las decisiones de tratamiento del paciente y que la elección del tratamiento dependa del diagnóstico histopatológico. La sensibilidad y especificidad de la técnica se esperaría muy alta; sin embargo, en los estudios las tasas diagnósticas alcanzadas fueron tan solo del 74.5 % - 83 % y 71 % - 83.9 % respectivamente³⁹⁻⁴¹. La variación en la precisión diagnóstica es consecuencia de la influencia de varios factores, entre ellos: naturaleza de la lesión, dificultad técnica del procedimiento, calibre de la aguja, número de pases de la aguja, uso de succión, uso de estilete, disponibilidad de citopatólogo en sala, experiencia de ecoendoscopista y la aplicación de maniobras para mejorar la calidad del tejido (técnica multipass o "fanning")⁴².

En la actualidad la PAF-USE (Figura 5) es el procedimiento de elección para la adquisición de tejidos de LSE en el tracto gastrointestinal, especialmente en aquellas originadas en la 4ta ecocapa⁴³. La morbilidad del procedimiento es baja (0-2 %) y las complicaciones son raras, siendo la más común el dolor abdominal

post procedimiento. La infección, aunque rara se ha descrito al realizar aspiración de lesiones quísticas, por lo que la profilaxis antibiótica se recomienda como parte de la rutina durante el abordaje con PAF de lesiones quísticas⁴⁴.

Aspectos técnicos para considerar en BAF/PAF-USE son: agujas de mayor calibre no necesariamente mejoran la efectividad diagnóstica, localizaciones anguladas requieren de calibres menores (mayor flexibilidad) y algunas lesiones específicas como linfomas o GIST ameritaran de muestras que conserven la arquitectura del tejido preservada^{45,46}.

La elección del calibre de la aguja dependerá de su capacidad para adquirir material celular adecuado, así como flexibilidad para posicionamiento ante el tumor. Existen actualmente 3 calibres de agujas disponibles: 19G, 22G y 25G. El calibre 19G en virtud de su diámetro permite muestras de mayor tamaño y con mejor celularidad; Sin embargo, con el inconveniente de una mayor dilución en sangre de la muestra. Su rigidez dificulta el acceso a zonas de angulación derivando en fallas técnicas e incapacidad para la toma de muestras en áreas que requieran torque en el equipo. El calibre 22G es la más empleada en las series publicadas y la de elección para tumores en áreas de difícil acceso por su capacidad de maniobrabilidad en áreas anguladas (fondo o antro gástrico), además de reportar superioridad en precisión diagnóstica ante lesiones pequeñas y móviles al compararla con agujas 25G. El calibre 25G es el menos traumático y tiene un rendimiento diagnóstico ligeramente mejor por una menor dilución en sangre.

Un reciente metaanálisis con revisión sistemática encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa respecto a la tasa de complicaciones y precisión diagnóstica entre las agujas 22G y 25G, demostrándose solo una pequeña ventaja del calibre 25G para la adquisición de una muestra adecuada⁴⁷.

El uso de estilete en LSE sólidas se ha propuesto para optimizar el rendimiento diagnóstico. Al encontrarse al interior de la aguja, este previene la contaminación y obstrucción del lumen durante la inserción antes de alcanzar la lesión de interés. Una técnica comúnmente utilizada es el retiro lento del estilete durante la AAF, lo cual provee una succión por aspiración capilar (microsucción)⁴⁸. El estilete debe ser retirado para obtener la muestra del tejido y reinsertarse entre los pases posteriores. Varios ensayos aleatorizados demostraron que el uso de estilete durante la PAF-USE no mejora la celularidad ni la precisión diagnóstica⁴⁹⁻⁵¹.

El número de pases de la aguja para documentar alta precisión diagnóstica varía ampliamente en

relación con la naturaleza de la lesión (sólida o quística) y su localización⁵². El factor que más influye en el número de pases para adquirir una muestra adecuada con un menor número de pases de la aguja es la disponibilidad de citopatólogo en sala. En un análisis multivariado, no se encontró que el número de pases de la aguja fuera un factor significativo para una adecuada recolección de muestras⁵³. Estudios realizados en LSE gástricas demostraron un 83% de muestra adecuada con 2.5 pases de la aguja, una precisión diagnóstica de 83.9% al aplicar 5.3 pases, mientras que la meseta de precisión diagnóstica fue alcanzada con 2.5-4 pases de la aguja^{54,55}.

El uso de succión durante la PAF-USE se mantiene controversial, se cree que el efecto conseguido al aplicarla variara en relación con la naturaleza de la lesión. Su uso en lesiones vascularizadas (ej. ganglios linfáticos) puede resultar en dilución de la muestra en sangre, lo que conducirá a una baja calidad del tejido. Por el contrario, su aplicación en lesiones fibróticas o masas sólidas puede permitir la adquisición de muestras adecuadas⁵⁵. En varios estudios la sensibilidad, precisión diagnóstica y celularidad fueron más altos tras aplicar succión durante la PAF, al comparar con el grupo que no la utilizó durante el procedimiento⁵⁵.

La técnica en abanico o "fanning", involucra la toma de muestras de múltiples áreas al interior de la masa durante cada pase individual, por lo que en cada pase subsecuente la aguja se insertará en un punto diferente pero confinada dentro de la misma masa. Esta técnica se logra realizando la combinación de movimientos de elevador con cremallera mayor (arriba - abajo) cuando la aguja se mueve hacia atrás y adelante. Tiene su fundamento en un estudio que abordó tumores malignos del páncreas, quedando demostrada una alta tasa de precisión diagnóstica tras realizar el primer pase de la aguja, resultando en un menor número de pases necesarios para alcanzar el diagnóstico⁵⁶. Esta modificación a la técnica es particularmente útil en lesiones de apariencia neoplásica con centro necrótico.

El factor clave para mejorar la sensibilidad diagnóstica, cantidad de la muestra, así como el aumento de calidad de la muestra con un menor número de pases de la aguja durante la PAF-USE es la disponibilidad de un citopatólogo en sala⁵⁷⁻⁶¹. Estudios previos demostraron que contar con un citopatólogo a fin de determinar la idoneidad de la muestra obtenida, incrementó las tasas de muestra apropiada en un 10-29%, reflejándose en el aumento de la tasa diagnóstica en un 10-15%^{62,63}. Un estudio realizado para superar la limitación de la disponibilidad del recurso concluyó que la evaluación

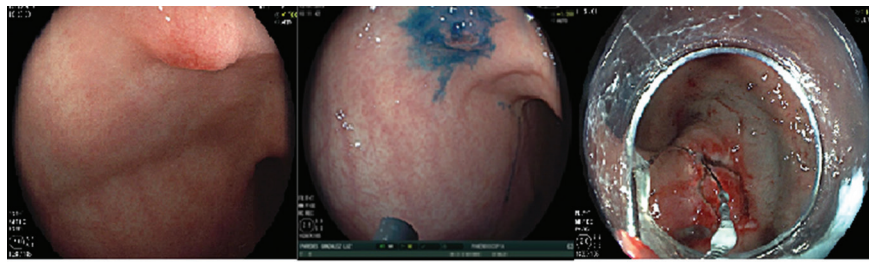


Figura 6: Resección endoscópica de la mucosa asistida por CAP rígido y asa de una LSE gástrica dependiente de la mucosa. El reporte de patología determino carcinoides neuroendocrino con bordes libres. (C.M.N. 20 de Nov)

macroscópica de la muestra por un ecoendoscopista capacitado por un patólogo en técnicas de procesamiento, puede ser suficiente para decidir el número de pases cuando no hay citopatólogos disponibles⁶⁴.

Las muestras obtenidas por PAF, aunque con un rendimiento bueno para recabar especímenes histológicos son a menudo insuficientes para la tinción inmunohistoquímica (la cual resulta crítica para la diferenciación de LSE hipocogénicas dependientes de la cuarta ecocapa). Nuevas agujas especialmente diseñadas para adquirir biopsias del núcleo (core) están disponibles en diferentes calibres (19G, 22G y 25G). Kim y Col reportaron que el rendimiento diagnóstico de la BAF usando agujas de biopsia de núcleo 22G (75%), fue significativamente mayor que el rendimiento de PAF con aguja 22G (20%) para la evaluación histológica de LSE³⁴. La BAF-USE puede ser utilizada como una técnica de rescate cuando el espécimen de la PAF es inadecuado o no diagnóstico.

En tumores grandes y bien diferenciados es probable que las técnicas de PAF-USE fallen para obtener el diagnóstico. En estos casos obtener una muestra histológica del núcleo es deseable, para ello se ha utilizado la biopsia con trucut del núcleo (TCB) (Quick-Core; Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, NC, USA). Este dispositivo utiliza una aguja 19G con un resorte para cargar la biopsia y obtener una muestra más grande, lo cual permite preservar la arquitectura y celularidad del tejido para un diagnóstico más preciso. Su robustez dificulta el acceso a zonas con alto grado de angulación como fondo, antro y duodeno, por lo que no se recomienda su acceso más allá de la unión duodeno-yeyunal. En la práctica su rendimiento diagnóstico es modesto en comparación con otras técnicas y algunos estudios no han demostrado ventaja en su uso⁴⁵, con algunos reportes que han señalado alta frecuencia de complicaciones sépticas⁴⁶. En conclusión, el rol actual de TCB-USE en el abordaje de las LSE es en aquellos casos en los cuales la PAF no fue diagnóstica⁴⁶. Una

nueva aguja de extracción de muestras 19G y 22G con trampa para tejidos (EchoTip® ProCore™, Cook Medical, Bloomington, IN) sugiere resultados prometedores para el abordaje de GIST. Se espera que mediante el TCB-USE se permita determinar el índice mitótico ya que es poco probable que en la práctica actual el tamaño de muestra valorar 50 campos de alto poder.

La resección endoscópica submucosa (Fig. 6) adapta una variedad de técnicas de resección de lesiones de hasta 20 mm con origen en la mucosa y submucosa. Esta comprende el levantamiento de la lesión sobre la muscular propia por medio de la inyección de solución salina o a través de succión de la lesión dentro de un capuchón fijado al endoscopio (RESM-C), seguido de resección electroquirúrgica con asa. Con esta técnica aplicada a lesiones pequeñas (diámetro máximo 15.6 mm) y limitadas a la submucosa de esófago, estómago, duodeno o sigmoides han sido resecadas satisfactoriamente lesiones con un rendimiento diagnóstico del 87 %¹². La resección endoscópica de la submucosa asistida por ligadura (RESM-L), involucra la ligadura de la base de una LSE menor a 20 mm utilizando un anillo o endoloop. La mucosa superficial puede ser destechada permitiendo la toma de biopsias sin resección o eliminación total del tejido mediante uso de asa caliente. Una serie de 24 casos con LSE con un promedio de 10 mm y origen en varias capas del estómago, intestino delgado, colon y recto obtuvo en todos los casos material de biopsias suficiente para realizar diagnóstico inmunohistoquímico⁶⁵.

Las complicaciones de estas técnicas incluyen el sangrado en un 13 % (generalmente manejado con terapias endoscópicas), la perforación en el 5 % de los casos, siembra de tumor y resección incompleta³.

La disección endoscópica de la submucosa conocida también como enucleación endoscópica, excavación endoscópica submucosa o disección endoscópica de la muscular ha sido aplicada para la resección de tumores carcinoides, tumor de células granulares y en



lesiones con origen en la muscular propia. He, et al⁶⁶. reportaron 145 pacientes con LSE dependiente de la muscular propia con un diámetro en promedio de 15 mm, alcanzando resección completa en 92% de las lesiones sin documentar recurrencia tras 19 meses de seguimiento. La perforación se presentó en el 14% de los casos (todas manejadas con clip o bandas de nylon). El riesgo mayor de perforación lo presentaron las lesiones fijas y aquellas lesiones en las que la capa muscular propia no se logró delimitar adecuadamente en el USE. Los riesgos adicionales incluyen resección con márgenes positivos, sangrado y siembra tumoral por ruptura de la cápsula⁶⁶.

La tunelización submucosa involucra la creación de un túnel en la submucosa de la misma manera que el POEM (Peroral Endoscopic Myotomy Procedure). El tumor es resecado y el sitio de incisión de la mucosa es luego cerrado lo cual garantiza la seguridad del procedimiento aún en casos de perforación. Múltiples series han reportado resección en bloque del 78 -100 % con esta técnica y una tasa de eventos adversos del 11 – 33 %.

Objetivo

Describir la utilidad diagnóstica del USE en la evaluación de LSE del tracto digestivo alto.

Material y métodos

Estudio retrolectivo, descriptivo, transversal, observacional y unicéntrico.

Los siguientes datos fueron extraídos del expediente clínico e ingresados a la base de datos en Excel: aspectos sociodemográficos, aspectos clínicos, aspectos relacionados con la endoscopia, aspectos relacionados a la apariencia ecoendoscópica, técnica de toma de tejido, aspectos de la técnica asistida por USE, reporte histopatológico y modalidad de manejo

empleada. Finalmente, se analizaron los datos más importantes relacionados con la evolución y conductas terapéuticas adoptadas por los servicios tratantes en base al resultado del estudio histopatológico obtenido. Para aquellos pacientes que se sometieron a vigilancia regular una vez hecho su descubrimiento, una diferencia máxima de diámetro de al menos 5 mm entre 2 mediciones fue considerada significativa.

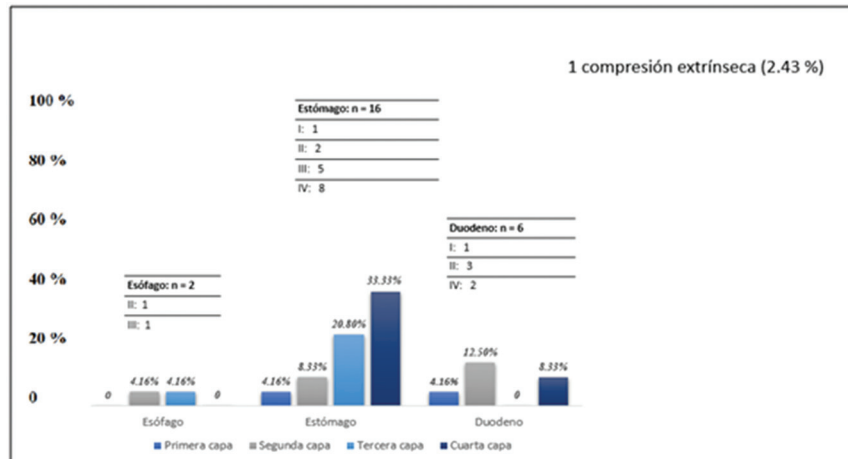
En todos los estudios fue recabado el consentimiento informado por escrito. La toma de tejidos mediante técnicas endoscópicas convencionales se realizó a consideración del médico utilizando: pinza de biopsia estándar y técnica de biopsia sobre biopsia. Los casos abordados con técnicas avanzadas tales como: disección endoscópica de la submucosa (DES) y resección endoscópica de la mucosa (REM) lo realizaron médicos adscritos con competencia en el área. En todos los casos el procedimiento se realizó bajo anestesia local y solo casos seleccionados a criterio del tratante utilizaron sedación intravenosa.

Dos endoscopistas con adiestramiento en ultrasonido endoscópico y adscritos al servicio de endoscopia (Dr. L.A.W.G. / Dr. R.S.S) utilizando un equipo de ultrasonido endoscópico Fujinon EG-580UR a una frecuencia de 5–10 MHz, realizaron la examinación endosonográfica bajo sedación. Las técnicas de aspiración con aguja fina (PAF-USE), así como la selección de sus variantes en la técnica empleada quedaron a de cada endoscopista. El reporte del procedimiento documentó en todos los casos el calibre y número de pases de la aguja, así como variantes utilizadas en la adquisición de tejido para estudio.

La conservación de las muestras previo procesamiento y valoración por el servicio de patología se realizó en frascos con formol al 10% y fijación en laminillas con parafina. En el análisis histológico se utilizaron tinción con hematoxilina – eosina y pruebas de inmunohistoquímica cuando la cantidad de muestra lo permitió.

Criterios de inclusión

- Pacientes con evidencia endoscópica y/o radiológica de una lesión subepitelial en el tracto digestivo alto (sin importar la indicación por lo que fue solicitada).
- Cualquier paciente con alguna LSE del tracto gastrointestinal alto.
- Procedimientos endoscópicos realizados con apego a criterios de calidad de las guías ASGE.



Grafica 1: Capa de origen y distribución por segmento de las lesiones subepiteliales del tracto digestivo alto.

Criterios de exclusión

- Expediente clínico incompleto (que imposibilite conocer el resultado de algún parámetro considerado fundamental en el estudio).
- Pacientes con LSE en localizada fuera de tracto digestivo alto.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo fue utilizado para caracterizar a la población de estudio y reportado como número y porcentaje para variables categóricas, la mediana y rangos intercuartiles fueron utilizados para variables cuantitativas.

Evaluamos la utilidad de cada método de adquisición de tejido utilizado, calculamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo, así como su OR (*odds ratio*) en relación con la técnica para toma de biopsias asistida con USE, además realizamos un subanálisis de asociación de Sperman con la finalidad de identificar si existe alguna asociación entre el número de pases de la aguja y el diagnóstico histopatológico. Finalmente utilizamos curvas ROC a fin de identificar el punto de corte necesario de pases de la aguja para que la calidad y cantidad de la muestra sea significativa y concluyente con el diagnóstico histopatológico.

Se realizó un análisis de las características ecoendoscópicas que sugieren malignidad (tamaño >30 mm, bordes irregulares, ecogenicidad heterogénea y adenopatías regionales), en base con la información obtenida estimamos para cada característica sensibilidad,

especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, exactitud diagnóstica y el OR. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue desarrollado utilizando el software SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron realizados en el servicio de endoscopia un total de 11,744 procedimientos endoscópicos, de los cuales 523 (4.45 %) correspondieron a ultrasonido endoscópico, de acuerdo con las diferentes indicaciones. Inicialmente fueron captados un total de 65 pacientes con diagnóstico de lesión subepitelial del tracto digestivo, con lo cual la muestra representó un 0.55 % del total de procedimientos realizados en el periodo de interés. Se descartaron 18 pacientes al cumplir con criterios de eliminación (lesiones de origen epitelial). Se incluyeron un total de 47 pacientes de los cuales, durante la recolección y análisis de datos, 6 casos más fueron excluidos al cumplir con criterios de exclusión.

Finalmente se incluyeron en el estudio 41 pacientes con LSE del tracto digestivo alto, de los cuales 34/41 (82.9 %) fueron mujeres y 7/41 (17 %) hombres. La mediana de edad de la población estudiada fue de 61 (RIC 49-69.5) años.

La distribución de las lesiones por segmentos en el tracto digestivo alto fue: 30/41 (73.1%) en estómago, 4/41 (9.7%) esófago y 7/41 (17.07%) en duodeno (Grafica 1).

Tabla 1: Principales características clínico-endoscópicas de las LSE del tracto digestivo alto a su descubrimiento.

Esófago n = 4			Estómago n = 30			Duodeno n = 7		
Característica	Cantidad	%	Característica	Cantidad	%	Característica	Cantidad	%
Localización:			Localización:			Localización:		
Tercio distal	4	100	Fundus:	8	26.6	Primera porción	5	71.4
Aspecto de superficie:			Curvatura mayor:	12	40	Segunda porción	2	28.5
Integra rosada	2	50	Curvatura menor:	4	13.3	Aspecto de superficie:		
Amarilla, Pillow (+)	2	50	Antro:	6	20	Amarillo, pillow (+)	2	28.5
Forma:			Aspecto de superficie:			Mucosa íntegra	4	57.1
Ovalada	4	100	Centro umbilicado	7	23.3	Erosionada-ulcerada	1	14.2
Clínica presentación:			Mucosa íntegra	13	43.3	Forma:		
Asintomático	3	75	Erosionada-ulcerada:	5	16.6	Ovalada	7	100
Disfagia	1	25	Amarilla, Pillow +	4	13.3	Clínica presentación:		
Tamaño (mm):			Superficie pálida	1	3.3	Sangrado digestivo	3	42.8
Mediana: 10 mm			Forma:			Dolor abdominal crónico	1	14.2
(RIC 7.5-15 mm)			Ovalada	28	93.3	Anemia crónica	2	28.5
			Aspecto plano elevado	2	6.6	Asintomático:	1	14.2
			Clínica presentación:			Tamaño (mm):		
			Sangrado digestivo	1	3.3	Mediana: 15		
			Dolor abdominal crónico	5	16.6	(Rango: 10-20 mm)		
			Asintomático	20	70			
			Anemia crónica	3	10			
			Tamaño (mm):					
			Mediana: 14 mm					
			(RIC 10-20 mm)					

En esófago la mediana de tamaño a su descubrimiento fue de 10 RIC 7.5-15 mm y fue inferior a las presentes en estómago, donde la mediana fue de 14 RIC 10-20 mm y a las lesiones documentadas en duodeno, donde se calculó una mediana de 15 RIC 10-20 mm. El resto de las características clínico-endoscópicas de interés se describen en la tabla 1.

La indicación de la endoscopia se correspondió con el hallazgo de lesión subepitelial únicamente en 6/41 (14.6 %) pacientes; entre los cuales, la más frecuente indicación del estudio fue sangrado de tracto digestivo con 3/6 (50 %) casos, seguido por el abordaje de la anemia crónica con 2/6 (33.3 %); mientras que 1/6 (16.6 %) paciente la lesión fue documentada cuando la indicación para realizar el estudio fue disfagia esofágica.

En la valoración endoscópica, el tamaño de las lesiones subepiteliales en conjunto tuvo una mediana de 15 RIC 10-20 mm.

Una vez realizada la endoscopia, la decisión clínica descartó continuar el protocolo con ultrasonido endoscópico en 16/41 (39 %) de los casos, lo cual en su mayoría fue tras documentar lesiones subepiteliales de bajo riesgo (ej. lipomas, páncreas ectópico o trayectos vasculares) y apariencia benigna. Un caso con una masa antroilórica sospechosa, documentada por medios radiológicos, fue referido en este punto del abordaje a manejo quirúrgico, mientras que se decidió la resección endoscópica de la mucosa en uno más (carcinoide gástrico).

Fueron abordados con ultrasonido endoscópico un total de 25/41 pacientes (60.9%), basando la decisión

en: un escenario clínico de riesgo, vigilancia por antecedente de malignidad a otro nivel o imposibilidad de definir un diagnóstico mediante las características endoscópicas (tabla 2).

El tamaño de la lesión subepitelial en la valoración por USE documento una mediana de 17.5 RIC 10.6–35.25 mm. En aquellos pacientes sometidos a procedimientos adicionales con intención diagnóstica para toma de tejidos (15/24) el tamaño de la lesión fue mayor con una mediana 25 RIC 18-40 mm, en comparación con aquellos que no requirieron seguimiento o fueron sometidos a vigilancia subsecuente con una mediana de 10.9 RIC 9.75-14.5 mm. **(Gráfica de cajas)**

Una vez realizado el ultrasonido endoscópico, nuestro estudio documentó una compresión extrínseca en fundus gástrico, dependiente del lóbulo hepático izquierdo ecoendoscópicamente normal (compresiones extrínsecas = 1/41, 2.4 %).

La ecocapa de origen y segmento de las lesiones subepiteliales en el tracto digestivo alto se muestra en la gráfica 1.

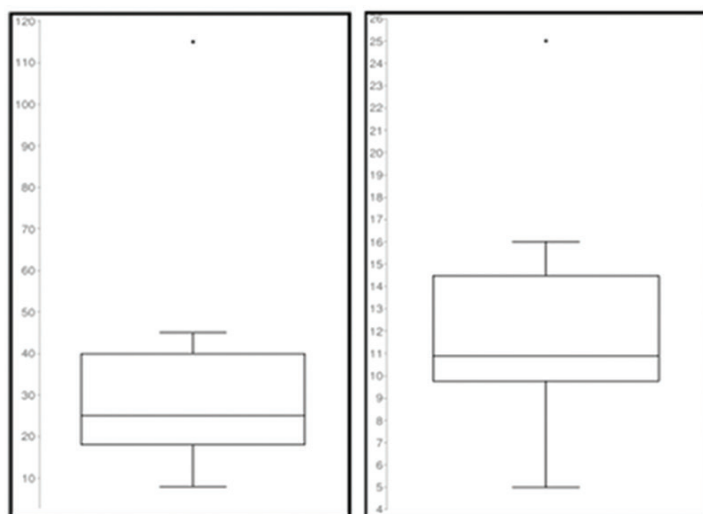
El análisis de las lesiones de acuerdo con su capa de origen reportó que aquellas dependientes de la cuarta capa (muscular propia) tuvieron presentación mayor en estómago 8/10 (80 %), en comparación con duodeno 2/10 (20 %), mientras que en esófago no fueron documentadas.

Entre las lesiones subepiteliales gástricas (LSG), la cuarta ecocapa fue la más frecuentemente comprometida, independientemente del tamaño de la lesión. Sin

Tabla 2. Características ecoendoscópicas de los pacientes con lesión subepitelial del tracto digestivo alto

Escenario clínico:	Características ecoendoscópicas					
	Capa de origen	Tamaño (mm)	Bordes	Ecotextura	Adenopatía	Conducta endoscópica:
Sangrado de tracto digestivo alto:	Muscular propia (Segunda porción duodeno)	15	Regulares	Hipoecogénica	No	PAF – USE
Dolor abdominal crónico:	Muscular propia (Segunda porción duodeno)	18	Regulares	Hipoecogénica	No	PAF - USE
Cancer de mama metastásico (dolor crónico abdominal):	Muscular propia (Cuerpo gástrico)	45	Regulares	Hipoecogénica	No	PAF - USE
Osteoartritis (Consumo crónico de AINEs):	Muscular propia (Fundus gástrico)	40	Regulares	Heterogénea: zonas anecoicas - hiperecogénica	No	PAF - USE
Dolor crónico abdominal:	Submucosa (Cuerpo gástrico)	10	Regulares	Hipoecogénica	No	Vigilancia: 1 año
Sangrado de tracto digestivo alto: (Melanoma maligno invasor):	Muscular de la mucosa (Segunda porción duodeno)	25	Regulares	Hipoecogénica	No	BSB / PAF-USE
Cancer de mama derecho en remisión: (Disfagia esofágica):	Compresión extrínseca dependiente de glándula hepática (ecoendoscópicamente normal)					ALTA
Dispepsia no investigada	Submucosa (Antro gástrico)	16	Irregulares	Heterogénea: zonas anecoicas internas	No	Vigilancia: 1 año
Disfagia esofágica a sólidos	Muscular de la mucosa (Tercio distal de esófago)	10	Regulares	Anecoica	No	ALTA
Síndrome anémico Sangrado de origen oscuro (Oculto):	Submucosa (Cuerpo gástrico)	23	Regulares	Hipoecogénica: Contenido quístico en interior	No	PAF-USE
Esófago de Barrett no displásico:	Muscular de la mucosa (Fondo gástrico)	23	Regulares	Hipoecogénica	No	PAF-USE (fallida) Vigilancia para envío Qx
ERGE refractario:	Muscular de la mucosa (Rodilla duodenal)	12	Regulares	Hipoecogénica	No	Vigilancia: 1 año
Dispepsia no investigada:	Submucosa (Antro gástrico)	11.5	Regulares	Hiperecogénica	No	ALTA
Sangrado de tracto digestivo alto:	Submucosa (Fundus gástrico)	115	Regulares	Hipoecogénica	No	PAF - USE
Asintomático (Hallazgo en Check-up)	Muscular propia (Fundus gástrico)	40	Irregulares (Aspecto infiltrativo)	Heterogénea: (áreas anecoicas internas)	Adenopatías y lesiones hepáticas (Segmentos III, IV, VI)	PAF – USE Confirmado paliación
Antecedente GIST gástrico (resecado) Vigilancia anual:	Muscular propia (Antro gástrico)	30	Regulares	Hipoecogénica	No	PAF - USE

Adenocarcinoma endometrioide EC IIIA (Hallazgo radiológico: engrosamiento gástrico parietal):	Muscular propia (Incisura angularis)	37	Regulares	Heterogénea: Zonas hiperecóicas	No	PAF – USE
Dolor abdominal crónico:	Muscular propia (Fundus gástrico)	43	Irregulares	Heterogénea: Zonas hipocogénicas y anecoicas	No	PAF - USE
ERGE Refractario:	Mucosa (Cuerpo gástrico)	8	Regulares	Hipocogénica	Si: múltiples adenopatías	REM
Sangrado de tracto digestivo:(lesión duodenal sospechosa)	Muscular de la mucosa (Bulbo duodenal)	10.3	Regulares	Hiperecogénica	No	Vigilancia: 1 año
Dispepsia no investigada:	Submucosa (Tercio distal de esófago)	9	Regulares	Hiperecogénica	No	Vigilancia: 1 año
LNH post QT / AdenoCa endometrio EC1A (Hallazgo radiológico: lesión fundus gástrico)	Muscular propia (Fundus gástrico)	5	Regulares	Anecoica	No	Vigilancia: 1 año
Dispepsia no investigada:	Muscular de la mucosa (Antro gástrico)	17	Regulares	Hipocogénica	No	REM Vigilancia: 6 meses
Protocolo de inmunología: Angioedema severo tras consumo de analgésicos: (Sospecha de tumor neuroendocrino):	Muscular propia (Antro gástrico)	20	Regulares	Hipocogénica	No	PAF – USE
Síndrome anémico (Anemia crónica por deficiencia de Hierro):	Mucosa (Bulbo duodenal)	14	Regulares	Hiperecogénica	No	Referencia quirúrgica



Gráfica de cajas:

El gráfico de la izquierda demuestra la dispersión de los datos obtenidos mediante la medición de las LSE que ameritaron en su abordaje complementación con toma de tejido.

El gráfico de la derecha demuestra los datos de muestra los datos obtenidos por USE (tamaño de lesión) en pacientes que no ameritaron toma de tejido.

embargo, cuanto mayor tamaño presentó la lesión, mayor fue su incidencia. (Tabla 3)

Los signos ecoendoscópicos que sugieren malignidad avanzada (bordes irregulares, ecogenicidad

heterogénea, tamaño mayor a 30 mm y adenopatías regionales), fueron identificados en su totalidad en las capas de la pared gástrica. Un total de 9/16 (56.2 %) LSE presentaron las características referidas, y todas

Tabla 3: Relación entre el tamaño de la lesión subepitelial gástrica (LSG) y capa comprometida de la pared.

	1ra capa n (%)	2da capa n (%)	3ra capa n (%)	4ta capa n (%)	Total n
LSG < 1 cm.	1 (50 %)			1 (50 %)	2
LSG > 1 cm y < 2 cm		1 (20 %)	4 (80 %)		5
LSG > 2 cm y < 3 cm		1 (50 %)		1 (50 %)	2
LSG > 3 cm			1 (14.28 %)	6 (85.7 %)	7
Total:	1 (6.2 %)	2 (12.5 %)	5 (31.2 %)	8 (50 %)	16

Tabla 4: Predictores de malignidad avanzada

	Maligno	Benigno	P
Bordes Irregulares	3	1	0.098
Tamaño mayor a 30 mm	5	1	0.010
Ecogenicidad Heterogénea	5	2	0.053
Adenopatías regionales	2	0	0.198

**Significancia estadística

fueron documentadas tras la primera evaluación endosonográfica, lo cual les confiere al USE un importante valor clínico para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

El análisis de regresión logística identificó al tamaño mayor de 30 mm ($p=0.010$), la ecogenicidad heterogénea ($p=0.053$), los bordes irregulares ($p=0.098$) y la presencia de adenopatías regionales ($p=0.198$) como predictores de malignidad avanzada (tabla 4).

Realizamos un análisis de las variables que sugieren malignidad avanzada en relación con sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, exactitud diagnóstica y OR. Obteniendo los siguientes resultados (Tabla 5)

La sensibilidad para detección de malignidad en una lesión es mayor tras la detección de ecogenicidad heterogénea (sensibilidad 41.7 %, IC 95% (19.3-68), seguido de un tamaño mayor a 30 mm (sensibilidad 41 %, IC 95% (19.3-68), bordes irregulares de la lesión (sensibilidad 25 %, IC 95% (8.9-53.2) y por último, la menor sensibilidad se demostró la tiene la identificación de adenopatías (sensibilidad 16.7 %, IC 95% (4.7-44.8).

La especificidad documentada para todas estas características demuestra un valor superior al 90 % en general, siendo del 100 %, IC 95% (86.2-99.3) al documentar adenopatías regionales, mientras que la identificación de irregularidad en los bordes de la lesión y un tamaño mayor a 30 mm presentaron ambas una especificidad de 95.8 %, IC 95% (79.9-99.3), finalmente un valor ligeramente menor pero significativo fue obtenido al demostrar alteraciones en la ecotextura (especificidad 91.7 %, IC 95% (74.2-97.7).

Los valores de valor predictivo positivo y negativo fueron significativos para las cuatro características evaluadas, destacando superioridad en todos los parámetros evaluados al detectar un tamaño mayor a 30 mm ($p=0.010$).

El cálculo de OR (fuerza de asociación entre el factor de riesgo y enfermedad) fue superior para el tamaño mayor a 30 mm, demostrando que una lesión con un tamaño mayor de 30 mm en la evaluación endosonográfica de un paciente con lesión subepitelial del tracto digestivo alto incrementa la probabilidad de concluir malignidad en 16.43 veces mientras que la ecogenicidad

Tabla 5: Acuerdo diagnóstico entre características ecoendoscópicas sugestivas de malignidad e histopatología (Gold std).

Característica de riesgo	Sensibilidad (IC95 %)	Especificidad (IC95 %)	VPP (IC95 %)	VPN (IC95 %)	Exactitud (IC95 %)	OR
Tamaño >30 mm	41 % (19.3 a 68)	95.8% (79.9 – 99.3)	83.3% (43.6 - 97)	76.7% (59.1% - 88.2)	77.8% (61.9 - 88.3)	16.43 (1.63 -18.5)
Bordes Irregulares	25% (8.9 – 53.2)	95.8% (79.9 - 99.3)	75% (30.1 -95.4)	71.9% (54.6 - 84.4)	72.2% (56 – 84.2)	7.67 (0.7 -83)
Ecogenicidad Heterogénea	41.7% (19.3 - 68)	91.7% (74.2 - 97.7)	71.4% (35.9 - 91.8)	75.9% (57.9 - 87.8)	75% (58.9 - 86.2)	7.86 (1.2 - 19.84)
Adenopatías	16.7% (4.7 - 44.8)	100% (86.2 - 100)	100% (34.2 - 100)	70.6% (53.8% - 83.3)	70.6% (53.8 - 83.2)	----

Tabla 6:

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud	OR
1 Característica	25% (8.9 a 53.2)	91.7% (74.2 a 97.7)	60% (23.1 – 88.2)	71% (53.4 – 83.9)	69.4% (53.1- 82)	3.67
2 Características	23% (8.2 – 50.3)	95.8% (79 – 99.3)	75% (30.1-95.4)	69.7% (52.7 – 82.6)	70.4% (54.4 – 82.3)	6.9

heterogénea y bordes irregulares aumentan esta posibilidad en 7.86 y 7.67 veces respectivamente.

Al valorar el efecto de la asociación de más de una característica en una misma lesión observamos un aumento de la sensibilidad hasta del 95.8 % para la detección de malignidad en la muestra, con una sensibilidad aproximada del 70 %; mientras que el valor de OR se mantiene elevado en ambas situaciones, lo que sugiere que es un parámetro confiable para definir malignidad. La sensibilidad diagnóstica al documentar en una misma lesión más de una característica fue de 23 % (8.2-50.3), con especificidad de 95.8 % (79-99.3) y un OR de 6.9 (Tabla 6).

La conducta clínica posterior a la valoración ecoendoscópica: fue vigilancia ecoendoscópica regular en 10/24 (41.6 %), PAF-USE en 12/24 (50 %) y en 2/24 (14.28 %) la resección endoscópica fue la modalidad sugerida después del abordaje con USE.

La punción con aguja fina fue realizada en 8 (88.8 %) de las lesiones con características de malignidad avanzada, nosotros obtuvimos en nuestro estudio un diagnóstico definitivo en 7/8 (87.5 %) durante la primera

toma de biopsias. Se presentó una falla técnica en una lesión dependiente de fundus gástrico (4.16 %), por lo que la conducta determinó seguimiento regular más estrecho entre valoraciones ante sospecha de tumor del estroma gastrointestinal, con la intención de referencia a manejo quirúrgico oportuno.

De los 12 pacientes sometidos a PAF-USE, en 3/12 (25 %) el reporte de histopatología fue inconcluso y la resección por vía quirúrgica se realizó en 1/3 (33.3 %) el cual se concluyó en el estudio de la pieza quirúrgica patología benigna (leiomioma gástrico). Los restantes 2/3 (66.6 %) casos fueron sometidos nuevamente a toma de biopsias guiadas por ultrasonido, siendo ambos inconclusos nuevamente. Tras recibir manejo quirúrgico en uno se reporta lesión de características benignas (gastritis quística profunda). Mientras en el último caso fue necesario en dos ocasiones más repetir la toma de biopsias por USE antes de concluir con diagnóstico definitivo (GIST).

Nuestro estudio documentó recurrencia de un GIST gástrico en un paciente sometido a vigilancia anual con ecoendoscópica y que fue previamente manejado vía

Tabla 7:

Método Diagnóstico	Sensibilidad (IC95 %)	Especificidad (IC95 %)	VPP (IC95 %)	VPN (IC95 %)	Exactitud (IC95 %)
B.S.B.	25 % (8.9 – 53)	100 % (34.2 – 100)	100 % (38 – 100)	18.2 % (5.1 – 47)	35.7 % (16.3 – 61.2)
PAF-USE	100 % (51 – 100)	62.5 % (30.5 – 86.3)	57.1 % (25 – 84)	100 % (56.6 – 100)	75 % (46.8 – 91.1)
REM/DES	100 % (20.7 – 100)	66.7 % (20.8 – 93)	30 % (9.5 – 90.5)	100 % (34.2 – 100)	75 % (30.1 – 95)

Tabla 8: Características de pacientes sometidos a terapia Quirúrgica – Endoscópica				
	Total (n= 14)	Grupo terapia endoscópica n= 4	Grupo terapia quirúrgica n= 10	Valor de p
Edad: Mediana, RIC (años)	60 RIC 48.25-68.28	51.5 RIC 37-60	66.5 RIC 48.25-70.25	
Masculinos n (%)	2	0	2 (100 %)	
Síntomas				
Asintomáticos	3 (21.4 %)	1 (25 %)	2 (20 %)	
Dolor crónico abd	6 (42.8 %)	2 (50 %)	4 (40 %)	
Sangrado	5 (35.7 %)	1 (25 %)	4 (40 %)	
Localización de tumor, n (%)				
Esófago	0	0	0	
Estómago	11 (78.5 %)	4 (100 %)	7 (70 %)	
Fondo	2 (18 %)	0	2 (20 %)	
Cardias	0	0	0	
Cuerpo	6 (54.5 %)	2 (50 %)	4 (40 %)	
Antro	3 (27.2 %)	2 (50 %)	1 (10 %)	
Duodeno	3 (21.4 %)	0	3 (30 %)	
Tamaño tumoral mediana RIC (mm)	20 RIC 13.75-40 mm	13.5 RIC 8.5-19.25 mm	22.5 RIC 15-42.5 mm	
Ecocapa de origen (%)				
1ra	3	2	1	
2da	2	1	1	
3ra	2	0	2	
4ta	7	1	6	

quirúrgica. Durante los estudios ecoendoscópicos de vigilancia, a la fecha no se han reportado cambios en la estructura o aumento del tamaño de las lesiones subepiteliales.

De acuerdo con los resultados obtenidos se calcularon la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, y exactitud diagnósticas a los métodos de toma de tejidos, obteniendo para PAF-USE: 100 % (IC95%: 51-100), 62.5 % (IC95%: 30.5-86.3), 54.1 % (IC95%: 25-84%), 100 % (IC95%: 56.6-100) y 75 % (IC95%: 46.5-91.1) respectivamente (Tabla 7).

El análisis de las variantes de la técnica de PAF-USE demostró significancia estadística en el número de pases de la aguja para la obtención de la muestra. Se realizó un subanálisis de correlación de Spearman a fin de determinar la cantidad necesaria de pases necesarios para

documentar elevada sensibilidad y especificidad durante la toma de muestra por este medio y se demostró que con 2 pases ($p=0.04$) la calidad y cantidad de la muestra para documentar un diagnóstico histopatológico tuvo una sensibilidad de 88% con especificidad del 100 %.

Subanálisis de correlación de Spearman / curva ROC

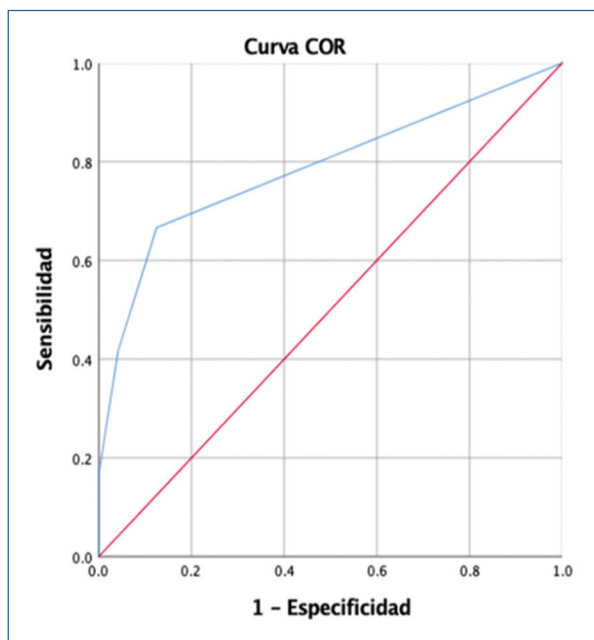
A partir de 2 pases de la aguja, independientemente del tipo de técnica utilizada, tanto la sensibilidad como la especificidad de la muestra presentó un incremento significativo, siendo el valor en este punto: sensibilidad 88 % y especificidad 100 %, como se aprecia en la curva ROC.

Terapias

Las características clínicas de los pacientes sometidos a alguna terapia se especifican en la tabla 8. la

	Maligno	Benigno	P
Edad	63.8 (16.35)	60.3 (14.997)	1.000
Tamaño de LSE	22.58 (15.347)	17.4 (12.819)	0.001
No. Pases	2.5 (2-5)	2 (1-5)	0.097
Técnica			
Multipass	3 (75)	2 (20)	0.147
Fanning	1 (25)	7 (70)	

Correlación de Spearman:		
	Exactitud diagnóstica (mínimo y máximo)	P
Numero de pases	2.5 (2-5)	0.044
Curva ROC		
Área bajo la curva = 0.667		
	Sensibilidad	Especificidad
2 Pases	88%	100%



mediana de edad de los casos tratados fue de 60 RIC 48.25-68.28 años. Fueron sometidos 2 masculinos (14.2%) y 12 femeninos (85.7 %). En el grupo de terapia endoscópica la mayoría de los pacientes cursaron con dolor abdominal (2 pacientes, 50 %), mientras en el grupo de manejo quirúrgico la clínica predominante fue dolor abdominal (4, 50 %) y sangrado digestivo (4, 50 %). La localización de las LSE en el grupo sometido a terapia endoscópica afectó únicamente el distribuyéndose 2 (50%) en cuerpo gástrico y la misma proporción a nivel de antro. Mientras que el grupo de pacientes sometidos a manejo quirúrgico presentó una localización más variada, siendo esta: 7 (70 %) lesiones gástricas con localización a nivel de fondo 2 (20 %), cuerpo 4 (40 %) 1 (10 %) a nivel de antro gástrico. La localización duodenal se presentó en 3 (30 %) para este mismo grupo.

El mayor diámetro estimado por USE de las lesiones correspondió a los sometidos a manejo quirúrgico con

una mediana de 22.5 RIC 15-42.5 mm en comparativa con les LSE sometidas a manejo endoscópico (mediana 13.5 RIC 8.5-19.25 mm) y la mayoría de las lesiones en el grupo quirúrgico estuvieron localizadas en la muscular propia.

Discusión

Cuando una LSE es reportada en un estudio endoscópico, el USE es el paso segundo obligado, ya que agrega información valiosa útil para la toma de decisiones posteriores en el abordaje.

El primer paso en la evaluación de las LSE será identificar de acuerdo con su ecotextura las lesiones hipocogénicas y con ecogenicidad heterogénea; las cuales deben separarse de las anecoicas e hiperecogénicas, ya que en las primeras la necesidad de un diagnóstico específico es necesario por su mayor riesgo o potencial maligno.⁽¹⁵⁾ Los resultados de nuestro estudio indican que esta evaluación permitió optar por la vigilancia y/o egreso en 11(44 %) pacientes de forma segura durante el seguimiento tras documentar lesiones de bajo riesgo y compresión extrínseca como etiología.

El riesgo potencial en el abordaje de estas lesiones lo representan los GIST, ya que todas estas lesiones tienen riesgo de potencial maligno, de acuerdo con los consensos actuales¹⁶, y su potencial de malignidad se obtendrá al evaluar en el tejido obtenido el número de mitosis por campo de alto poder. A pesar de que PAF-USE puede ser un método factible, su capacidad se ha reportado baja para definirlo con un 20 - 57%⁶.

Nuestro estudio documentó durante el primer abordaje con PAF-USE un diagnóstico definitivo en 9/12 (75 %), de los cuales se obtuvo reporte en 7 de GIST (5 gástricos y 2 duodenales), además de un caso de leiomioma y un granuloma submucoso gástrico con infiltración eosinofílica. De los 3 restantes, dos recibieron manejo quirúrgico documentándose leiomioma y gastritis quística profunda en el reporte de pieza quirúrgica. Mientras que un caso sometido a muestreo

con técnica de biopsia sobre biopsia presento falla para establecer el diagnóstico definitivo a pesar de 3 intentos más de PAF-USE, finalmente tras duodenectomía se reportó GIST de bajo riesgo. La falla para obtener muestra adecuada fue baja y puede explicarse el antecedente de técnica de biopsia sobre biopsia que condujo al desarrollo de fibrosis de los tejidos y a la falta de citopatólogo en sala.

En nuestra cohorte la mediana de tamaño de la lesión sometida a PAF-USE fue de 33.5 (RIC 20.75-42.25) mm, y esto pudo contribuir a la elevada tasa diagnóstica y de adecuada muestra para estudio.

Al analizar las LSE del tracto digestivo alto con USE utilizando como apoyo las características ecoendoscópicas que sugieren malignidad avanzada, se obtuvo una tasa de concordancia elevada (>87 %) con el diagnóstico final al ser sometidas a punción con aguja fina estudio histopatológico, sin reportar complicaciones en ninguno de los casos abordados.

Pocos estudios han intentado evaluar el rendimiento diagnóstico en términos de sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de las características que sugieren malignidad avanzada en comparación con la histopatología. Las publicaciones previas han cuestionado su utilidad para diferenciar entre lesión benigna y maligna¹³. En nuestra experiencia el papel del USE para decidir el manejo de las LSE es alto y el tamaño mayor a 30 mm demostró una especificidad del 95.8 % y una exactitud diagnóstica del 78 %, con un OR de 16.4 para establecer malignidad una vez documentada. La combinación de múltiples características correlaciona con una alta probabilidad de malignidad, lo que modifica las estrategias diagnósticas y de tratamiento definitivo.

La elevada especificidad y valor predictivo positivo reportado para cada una de las características ecoendoscópicas de riesgo, permite la selección inmediata de pacientes candidatos a toma de muestras endoscópicas o abordajes adicionales; ya que ante un resultado que descarte malignidad, la decisión de manejo quirúrgico puede resultar en una intervención innecesaria como se observó en 2 de los casos sometidos en nuestro estudio que concluyeron en leiomioma y gastritis quística profunda.

Entre los pacientes sometidos a PAF-USE no se obtuvieron diferencias entre la técnica adoptada o calibre de la aguja utilizada. El principal determinante para una muestra adecuada fue el número de pases de la aguja con resultados similares a los publicados en la literatura^{55,56}, reportando una muestra adecuada para diagnóstico a partir del segundo pase ($p=0.044$), con una sensibilidad del 88 % y especificidad de 100 %.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que el USE es capaz de definir de forma segura y precisa aquellas LSE que pueden ser sometidas a vigilancia, mientras que la necesidad de una abordaje diagnóstico y terapéutico puede ser basado en las características ecoendoscópicas que sugieren malignidad, detectadas en la mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico.

Bibliografía

- Menon, L., & Buscaglia, J. M. (2013). Endoscopic approach to subepithelial lesions. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 7(3), 123–130.
- Park CH, Kim B, Chung H, Lee H, Park JC, Shin SK, et al. Endoscopic quality indicators for esophagogastric-duodenoscopy in gastric cancer screening. *Dig Dis Sci*. 2015;60(1):38-46.
- Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound of subepithelial tumors of the gastrointestinal tract. En: Dietrich C. *Endoscopic Ultrasound*. Stuttgart: Thieme; 2011. p. 221-277.
- Alkatib A, Faigel D. Endoscopic ultrasonography guided diagnosis of subepithelial tumors. *Gastrointest Endosc* 2012; 22:187-205.
- Tsung-Hsing C, Chun-Jung L, Ren-Chin W, et al. The application of miniprobe ultrasonography in the diagnosis of colorectal subepithelial lesions. *Med J Vol* 2010; 33:380-388.
- Stelow EB, Murad FM, Debol SM, Stanley MW, Bardales RH, Lai R, Mallory S. A limited immunocytochemical panel for the distinction of subepithelial gastrointestinal mesenchymal neoplasms sampled by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 219-225.
- Pavlovic Markovic A, Rösch T, Alempijevic T, Krstic M, Tomic D, Dugalic P, SokicMilutinovic A, Bulajic M. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of duodenal lesions. *Ultraschall Med* 2012; 33: E210-E217.
- American Gastroenterological Association Institute Technical. Review on the Management of Gastric Subepithelial Masses. *Gastroenterology* 2006; 130:2215-2228.
- Brown-Chang J, Hwang J. The role of EUS in Subepithelial Lesions. En: Shami V, Kahaleh M. *Endoscopic Ultrasound. USA: Humana Press*; 2010. p. 249-266.
- Hwang J, Rulyak S. Subepithelial Lesions of the Upper GI Tract. En: Bhutani M, Deutsch J. *EUS Pathology With Digital Anatomy Correlation. USA: PMPH*; 2010. p. 79-93.
- Cantor M, Davila R, Faigel D, et al. Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: A comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2006;64:29-34.
- Moon JS. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration in Submucosal Lesion. *Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 45:117-123.
- Karaca C, Turner B, Cizginer S, et al. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:722-727.
- Humphris JL, Jones DB. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:556-66.
- BurkittGJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003;226:527-32.
- Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, Oya M, Akinaga R, Kubokawa M, Motomura Y, Honda K, Watanabe M, Nagaie T. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2077-2082.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- BotetJF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al. Preoperative staging of esophageal cancer: Comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181:419-25.
- Álvaro Villalobos-Garita, Félix Ignacio Téllez-Ávila, Miguel Ángel Ramírez-Luna. Papel del ultrasonido endoscópico en el estudio de las lesiones subepiteliales del tubo digestivo. *Endoscopia*, Vol. 25, Núm 1, Enero - Marzo 2013pp: 35-44.
- Ha CY, Shah R, Chen J, et al. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: A survey of opinions and practices of endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1039-441.
- Tanaka J, Oshima T, Hori K, et al. Small gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing rapid growth and early metastasis to the liver. *Dig Endosc* 2010;22:354-6.
- Okada K, Maruyama K, Nagase H, et al. A case of gastrointestinal stromal tumor of the stomach with rapid growth in a short term. *GanTo Kagaku Ryoho* 2008;35:2080-2.
- Demetri G, Benjamin R, Blanke C, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with GIST. *J Natl ComprCancNetw* 2010; 8: 42-4.

24. Shah P, Edmundowicz S, Azar R, et al. Predicting malignant potential of GIST using EUS. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1265-9.
25. Early DS, Ben-Menachem T, Decker G, et al. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1127-31.
26. ESMO/Gastrointestinal stromal tumors: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(7): 49-55.
27. Nishida T, Hirota S, Yanahisawa A, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumors in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 416-30.
28. Yegin EG, Kani T, Banzragch M, Kalayci C, Bicakci E, Duman DG. Survival in patients with hypoechoic muscularis propria lesions suggestive of gastrointestinal stromal tumors in gastric wall. *Acta Gastroenterol Belg* 2015; 78:12-17.
29. Kim MY, Jung HY, Choi KD, et al. Natural history of asymptomatic small gastric subepithelial stromal tumors. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:330-336.
30. Khan M, Lu L, Eloubeidi M. Combined use of endoscopic ultrasonography (EUS) guided fine-needle aspiration (FNA) cytological analysis and immunohistochemistry for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: AB338.
31. Von Mehren M, Randall R, Benjamin R, Boles S, Bui M, Conrad E, U.S. Scavone J. (2016). *Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(6), 758-786.
32. Kang YK, Kang HJ, Kim KM, et al; Korean GIST Study Group (KGSG). Clinical practice guideline for accurate diagnosis and effective treatment of gastrointestinal stromal tumor in Korea. *Cancer Res Treat* 2012; 44:85-96.
33. Buscaglia J, Nagula S, Jayaraman V, et al. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI Tract. *Gastrointest Endosc* 2012; 75:1147-1152.
34. Keswani RN, Ritu N, Aparna M, et al. Touch preparation of jumbo forceps biopsies allows rapid adequacy assessment subepithelial GI masses. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:411-414.
35. Gordon H, Smith P, Faigel D. Yield of tissue samplers for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(1): 68-72.
36. Mimura T, Kuramoto S, Hashimoto M, et al. Unroofing for lymphangioma of the large intestine: a new approach to endoscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:259-63.
37. Lee HJ, Park SI, Kim DK, et al. Surgical resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1569-71.
38. Blum MG, Billmoria KY, Wayne JD, et al. Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1717-23.
39. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:1218-1223.
40. Mekky MA, Yamao K, Sawaki A, et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:913-919.
41. Suzuki T, Arai M, Matsumura T, et al. Factors associated with inadequate tissue yield in EUS-FNA for gastric SMT. *ISRN Gastroenterol* 2011; 2011:619128.
42. Sang Gyun Kim, Ji Hyun Song, Joo Ha Hwang. Focused Review Series: Recent Update of Endoscopic Ultrasonography in Gastrointestinal Subepithelial Tumors. *Clin Endosc* 2019; 52(4): 301-305.
43. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1757-62.
44. DeWitt J, Emerson RE, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy of gastrointestinal mesenchymal tumor. *Surg Endosc* 2011; 25:2192-2202.
45. Affolter KE, Schmidt RL, Matynia AP, Adler DG, Factor RE. Needle size has only a limited effect on outcomes in EUS-guided fine needle aspiration: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58:1026-1034.
46. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-80.
47. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130:2215-6.
48. Iwashita T, Nakai Y, Samarasekera JB, et al. High single-pass diagnostic yield of a new 25-gauge core biopsy needle for EUS-guided FNA biopsy in solid pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:909-15.
49. Sahai AV, Paquin SC, Gariépy G. A prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration results obtained in the same lesion, with and without the needle stylet. *Endoscopy* 2010; 42:900-903.
50. Rastogi A, Wani S, Gupta N, et al. A prospective, single-blind, randomized, controlled trial of EUS-guided FNA with and without a stylet. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:58-64.
51. Wani S, Gupta N, Gaddam S, et al. A comparative study of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration with and without a stylet. *Dig Dis Sci* 2011; 56:2409-2414.
52. Petrone MC, Arcidiacono PG. Basic technique in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for solid lesions: how many passes? *Endosc Ultrasound* 2014; 3:22-27.
53. Pellise Urquiza M, Fernandez-Esparrach G, Sole M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: predictive factors of accurate diagnosis and cost-minimization analysis of on-site pathologist. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30:319-324.
54. Santos JE, Leiman G. Nonaspiration fine needle cytology. Application of a new technique to nodular thyroid disease. *Acta Cytol* 1988; 32:353-356.
55. Kinney TB, Lee MJ, Filomena CA, et al. Fine-needle biopsy: prospective comparison of aspiration versus nonaspiration techniques in the abdomen. *Radiology* 1993; 186:549-552.
56. Lee JK, Choi JH, Lee KH, et al. A prospective, comparative trial to optimize sampling techniques in EUS-guided FNA of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2013; 77:745-751.
57. Varadarajulu S, Bang JY, Hebert-Magee S. Assessment of the technical performance of the flexible 19-gauge EUS-FNA needle. *Gastrointest Endosc* 2012; 76:336-343.
58. Collins BT, Murad FM, Wang JF, Bernadt CT. Rapid on-site evaluation for endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of the pancreas decreases the incidence of repeat biopsy procedures. *Cancer Cytopathol* 2013; 121:518-524.
59. Schmidt RL, Witt BL, Matynia AP, Barraza G, Layfield LJ, Adler DG. Rapid on-site evaluation increases endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration adequacy for pancreatic lesions. *Dig Dis Sci* 2013; 58:872-882.
60. Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1289-1294.
61. Jhala NC, Jhala DN, Chheng DC, Eloubeidi MA, Eltoum IA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. A cytopathologist's perspective. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:351-367.
62. Storch I, Jorda M, Thurer R, et al. Advantage of EUS Trucut biopsy combined with fine-needle aspiration without immediate on-site cytopathologic examination. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:505-511.
63. Turhan N, Aydog G, Ozin Y, Cicek B, Kurt M, Oguz D. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosing upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective study of 50 cases. *Diagn Cytopathol* 2011; 39:808-817.
64. Moller K, Papanikolaou IS, Toerner T, et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:60-69.
65. Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, et al. Suck-ligate-unroof-biopsy by using a detachable 20-mm loop for the diagnosis and therapy of small subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 79:750-5.
66. He Z, Sun C, Wang J, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection in treating gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer: a single-center study of 144 cases. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:1466-73.