

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**LESIONES SUBEPITELIALES DEL TRACTO
GASTROINTESTINAL SUPERIOR:
PROPUESTA DE ALGORITMO DE MANEJO**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar por el grado y título de Especialista en Gastroenterología

DR. JORGE ARTURO MARÍN RAMÍREZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria

A Dios Todopoderoso, por ser mi guía en todo momento.

A mis padres, quienes siempre me han brindado los mejores consejos, han estado a mi lado, se han preocupado por mí y me han apoyado en todo momento, desde el inicio en el mundo de la Medicina.

A mi esposa, por estar a mi lado motivándome, acompañándome en las desveladas, inspirándome confianza siempre para creer en mis capacidades y por impulsarme a dar siempre lo mejor de mí.

Por último, a la nueva integrante de la familia que viene en camino, quien se convierte en mi nueva motivación, me llena de ilusión para seguir creciendo como persona y profesional y me permite iniciar una nueva etapa como padre, cargada de mucho amor y alegría.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Gastroenterología”



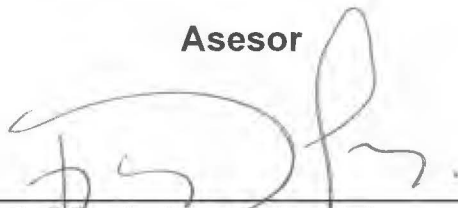
Dr. Oscar González Pacheco

Director



Dr. Omar Alfaro Murillo

Asesor



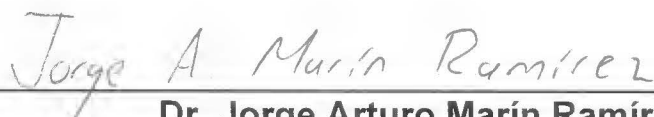
Dr. Federico Salom Macaya

Asesor



Dra. Marianella Madrigal Berloz

Directora del Programa de Posgrado en Gastroenterología



Dr. Jorge Arturo Marín Ramírez

Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE TABLAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
Objetivo General.....	3
Objetivos Específicos.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	4
METODOLOGÍA	6
CAPÍTULO 1	
Generalidades sobre las lesiones subepiteliales.....	9
1.1 Conceptos generales.....	9
1.2 Prevalencia clínica.....	9
1.3 Clasificación de las LSE.....	11
CAPÍTULO 2	
Métodos diagnósticos de las lesiones subepiteliales.....	29
2.1 Importancia del ultrasonido endoscópico.....	30
2.2 Tipos de ecoendoscopio.....	36
2.3 Otras técnicas diagnósticas endosonográficas.....	41
CAPÍTULO 3	
Métodos de obtención de muestras citológicas e histológicas.....	45
3.1 Biopsia con pinza estándar.....	46
3.2 Biopsia con técnica de destechamiento.....	47
3.3 Biopsia mediante incisión única con aguja (SINK).....	49
3.4 Ligadura de lesión con técnica de destechamiento y toma de biopsia.....	51
3.5 Biopsia mediante tunelización.....	53
3.6 Toma de tejido guiado por ultrasonido endoscópico.....	54
3.7 Otras consideraciones en la toma de biopsia guiada por USE.....	61
CAPÍTULO 4	
Técnica de manejo endoscópico de lesiones subepiteliales.....	64
4.1 Resección endoscópica submucosa.....	65
4.2 Disección endoscópica submucosa.....	66
4.3 Tunelización endoscópica con resección submucosa.....	70
4.4 Resección completa de pared (EFTR).....	74

4.5 Técnicas híbridas.....	80
CAPÍTULO 5	
Evidencia actual en el manejo de las lesiones subepiteliales.....	83
CONCLUSIONES Y PROPUESTA DE FLUJOGRAMA.....	92
REFERENCIAS	
BIBLIOGRÁFICAS.....	100

LISTA DE TABLAS

Número de tabla	Descripción	Página
1	Principales compresiones extrínsecas de TGI superior	12
2	Clasificación de LSE intramurales	13
3	Sistemas de estadiaje más comúnmente usados para evaluar el riesgo de los GIST	17
4	Características clinicopatológicas de los TNE gástricos	21
5	Comparativa estadiaje histológico de TNE GI	23
6	Diagnóstico diferencial de las LSE intramurales	32
7	Sistema GRADE para calificar la evidencia de la guía de la ASGE.	84
8	Recomendaciones efectuadas por las guías de la ASGE	85
9	Recomendaciones efectuadas por la ESGE en cuanto al uso del USE en las LSE	86

LISTA DE FIGURAS

Número de figura	Descripción	Página
1	Representación esquemática de las capas de la pared GI.	9
2	Patogénesis del GIST	16
3	Clasificación de los GIST según ubicación en pared gástrica	18
4	TNE tipo I	22
5	Signo de la almohada positivo en lipoma gástrico.	25
6	Capas de la pared GI usando baja frecuencia y alta frecuencia	31
7	Representación de las cinco capas	31
8	Comparación entre ecoendoscopio visión oblicua vs. visión frontal	39
9	Biopsia mediante técnica de incisión única con aguja cuchilla (SINK)	50
10.	Técnica de SLUB	52
11.	Biopsia mediante tunelización	53
12	Aguja ProCore	60
13	Técnica de ESD	68
14	Técnica STER	71
15	Técnica de EFTR con cierre con clips metálicos	76
16	Clip Ovesco y Clip Padlock	78
17	Sutura EFTR	78
18	LECS	81
19	Procedimiento NEWS	82
20	Flujograma de manejo de LSE	97
21	Manejo de LSE con criterios de resecabilidad	98

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAF: Biopsia aspiración con aguja fina.

ECR: Evaluación citológica rápida.

EFTR: Endoscopic full-thickness resection o resección endoscópica completa de pared.

EMR: Endoscopic mucosal resection o resección endoscópica mucosa.

ESD: Endoscopic submucosal resection o resección endoscópica submucosa.

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy.

GCA: Gastritis crónica atrófica autoinmune.

GCA: Gastritis crónica atrófica.

GI: Gastrointestinal.

GIST: Tumores gastrointestinales estromales.

LAEFR: Laparoscopy-assisted full-thickness resection o resección endoscópica de pared asistida por laparoscopia.

LECS Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery o cirugía cooperativa laparoscópica y endoscópica.

LSE: Lesiones subepiteliales.

NEWS: Non-exposed Wall-inversion surgery o cirugía de inversión de pared no expuesta.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SINK: Single-incision needle-knife o incisión única con aguja cuchilla.

SLUB: Suck-ligate unroof biopsy, o biopsia mediante ligar y destechar.

STER: Submucosal tunneling with endoscopic resection o tunelización submucosa con resección endoscópica.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TGI: Tracto gastrointestinal.

TNE: Tumores neuroendocrino.

USE: Ultrasonido endoscópico.

USEVF: Ultrasonido endoscópico visión frontal.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones subepiteliales (LSE) son tumores que se originan en las capas inferiores al epitelio y comprenden: la muscular de la mucosa, la submucosa o la muscular propia. Se prefiere el término lesión subepitelial antes que el previamente utilizado de lesión submucosa, ya que este únicamente comprende las lesiones que se originan en dicha capa. (1)

Los tumores subepiteliales se clasifican en lesiones no neoplásicas y neoplásicas; de estos últimos, los tumores carcinoides, linfomas, glomicos y los tumores gastrointestinales estromales (GIST) son malignos o tienen potencial de malignidad. (2)

Se han reportado tasas de detección de las LSE de hasta 0,36% en las endoscopías; la gran mayoría descubiertas de forma incidental con un tamaño menor de dos centímetros. Estas no explican la indicación por la cual se realizó el estudio endoscópico, siendo la gran mayoría benignas al momento del diagnóstico y menos de un 15% malignas al momento de presentación. (1,3,4)

Cabe mencionar que las lesiones subepiteliales se pueden presentar con sangrado digestivo, obstrucción intestinal o metástasis; esto depende del tamaño del tumor, su localización y la histopatología. (5)

Las lesiones subepiteliales se localizan de la siguiente forma: a nivel gástrico aproximadamente en un 60%, a nivel esofágico en un 28% y a nivel duodenal en un 12%. (6)

Estas lesiones presentan una prevalencia similar en hombres y mujeres; la mayoría de pacientes tienen más de 50 años al ser diagnosticados; debido a que las lesiones son generalmente menores de 2 cm; técnicas como el TAC y la RMN tienen baja sensibilidad para detectarlas en la pared del tracto gastro intestinal.

El ultrasonido endoscópico (USE) es el *gold standard* para la evaluación de LSE; lo anterior debido a que tiene los siguientes beneficios: diferencia compresiones extrínsecas de crecimientos intramurales, determina la capa de origen de la lesión, posee mayor precisión de la medición, sirve para evaluar linfadenopatías regionales, permite obtener tejido y ayuda en el manejo. (4)

En la predicción del diagnóstico patológico, el USE que se utiliza en las LSE muestra precisiones diagnósticas que oscilan entre 45,5% a 82,9%. Es importante mencionar que si se obtiene biopsia por aspiración con aguja guiada en el USE, la precisión diagnóstica oscila en un rango de un 63% a un 98%. (7)

Los tumores con bajo potencial maligno pueden parecer endoscópicamente similares a aquellos con un riesgo mayor de transformación maligna, por lo que, en ocasiones, el diagnóstico puede ser difícil de realizarse con métodos no invasivos, como la endoscopia y el USE; de ahí la importancia de obtener, en algunos casos, el diagnóstico histológico del tumor, así como utilizar varias técnicas tales como: biopsia sobre biopsia o con aguja guiada por USE, disección endoscópica mucosa (EMR) o endoscópica submucosa (ESD), tunelización submucosa con resección endoscópica (STER) o resección completa de pared (EFTR). (1, 2)

La clave al evaluar los pacientes con LSE es hacer un abordaje estructurado, así como definir el tipo de lesión que permita conocer el potencial de malignidad; lo anterior, con la finalidad de hacer un adecuado y temprano manejo de la lesión, definir el pronóstico, valorar opciones de tratamiento y determinar la necesidad de vigilancia o seguimiento.

Con este trabajo, se pretende realizar una revisión de la literatura actual en relación al manejo de las lesiones subepiteliales con el fin de proponer un algoritmo de manejo que sea de utilidad práctica.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Realizar una revisión de la literatura actual disponible sobre los conceptos, diagnósticos y abordajes de las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal superior; con el fin de proponer un algoritmo de diagnóstico y manejo de las LSE para los hospitales costarricenses.

Objetivos específicos

- Definir el término de lesión subepitelial y los principales subtipos conocidos.
- Describir la relación causal entre los distintos tipos de lesiones subepiteliales y el riesgo de malignidad, según la literatura.
- Definir y describir el diagnóstico y tratamiento de elección de cada subtipo de lesión subepitelial.
- Describir nuevas técnicas propuestas en el manejo de LSE.
- Revisar guías actualizadas en el manejo de LSE.
- Proponer un algoritmo de manejo de las LSE.

JUSTIFICACIÓN

Las lesiones subepiteliales pueden llegar a ser una preocupación para los médicos y endoscopistas, debido a la alta frecuencia con la que se diagnostican en endoscopías rutinarias, según lo indica la literatura internacional.

Actualmente, en Costa Rica no se cuenta con estadísticas que presenten información exacta de la cantidad de casos diagnósticos con este mal. A pesar de que no se tiene el dato exacto, se sabe que es una afectación que se diagnostica con frecuencia en Costa Rica; por lo tanto, es de vital importancia contar con los equipos así como con el recurso humano idóneo para detectar a tiempo dicho mal que aqueja a muchos ciudadanos, lo anterior permitirá saber cuáles usuarios ameritan un estudio más profundo y, de esta forma, dar al asegurado un diagnóstico y tratamiento certero a tiempo.

El manejo de las LSE es un área que amerita una revisión y actualización constante, debido al avance en la tecnología, la investigación activa y la implementación de nuevas técnicas que permiten un manejo menos invasivo y una mayor precisión diagnóstica.

Si bien la mayoría de los centros médicos nacionales cuentan con equipos de última generación y personal capacitado para un adecuado abordaje, es sumamente importante optimizar su utilización e igual de importante mantenerse actualizados con evidencia que garantice un adecuado manejo de nuestros pacientes, permitiendo detectar de forma oportuna lesiones con potencial de malignidad que, con un adecuado manejo, permita disminuir morbilidad y mortalidad, mejorar calidad de vida; así como dar de alta a aquellos usuarios en los cuales se descarte presencia de lesiones con potencial de malignidad o, en su defecto, se documenten lesiones benignas.

En Costa Rica, actualmente no se cuenta con guías de manejo de LSE; por lo tanto, con ese objetivo se realizó una revisión extensa de la literatura con evidencia actualizada, a fin de proponer un flujograma que permita unificar criterios en cuanto al manejo de ese tipo de lesiones a nivel nacional.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda detallada de información bibliográfica con respecto a la epidemiología, la evolución, el diagnóstico y el manejo de las lesiones subepiteliales en el tracto gastrointestinal superior. Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes, todas en su formato electrónico:

- PubMed
- Clinical Key
- MEDLINE
- The Cochrane Library
- AccessMedicine
- EBSCOhost
- OVID
- DynaMed
- Springer Link

Los términos de búsqueda empleados para la bibliografía en inglés fueron los siguientes:

- Gastrointestinal subepithelial tumor.
- Gastrointestinal subepithelial lesion.
- Gastrointestinal submucosal tumor.
- Gastrointestinal stromal tumor.
- Mesenchymal tumor.
- Endosonography.
- Ultrasonography.
- Endoscopy.
- Endoscopic ultrasound (EUS).
- Contrast-enhanced ultrasound.

- Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound.
- Endoscopic treatment.
- Endoscopic resection.
- Endoscopic mucosal resection (EMR).
- Endoscopic submucosal dissection (ESD).
- Endoscopic full-thickness resection (EFTR).
- Submucosal tunneling.
- Carcinoid tumors.
- Fine-needle aspiration (FNA).
- Fine-needle biopsy (FNB).

La información recopilada se clasificó y analizó en el siguiente orden:

1. Metaanálisis y revisiones sistemáticas.
2. Estudios aleatorizados controlados con doble ciego.
3. Estudios aleatorizados abiertos.
4. Estudios observacionales de cohortes prospectivos.
5. Estudios observacionales de cohortes retrospectivos.
6. Estudios de casos y controles.
7. Reportes de casos.
8. Artículos de revisión.
9. Capítulos de libros de texto.

Luego de la revisión bibliográfica, se formuló un marco teórico que posteriormente permitió realizar el flujograma propuesto para manejar lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal superior.

CAPÍTULO 1

GENERALIDADES SOBRE LAS LESIONES SUBEPITELIALES

1.1 Conceptos generales

Actualmente se encuentra en desuso el término lesión submucosa; utilizado por los endoscopistas para referirse a cualquier abultamiento cubierto de mucosa normal encontrado incidentalmente en las endoscopías gastrointestinales, ya fuera originado por la presencia de masas intramurales como por compresiones extrínsecas.

En el presente, se prefiere utilizar el término “lesión subepitelial”, debido a que las lesiones intramurales pueden surgir de cualquier capa de la pared gastrointestinal debajo del epitelio o mucosa (ver Figura 1). (7)

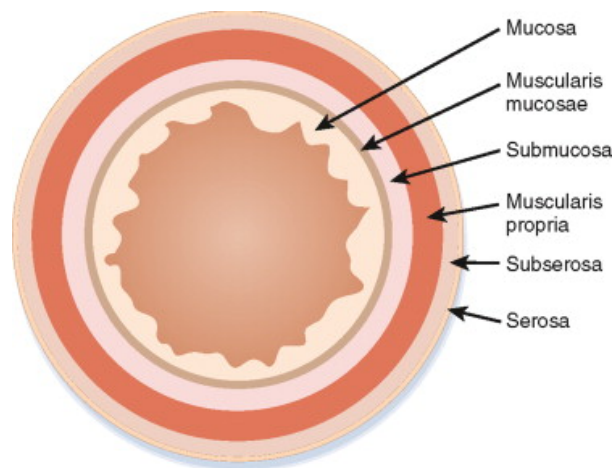


Figura 1. *Representación esquemática de las capas de la pared GI.* (8)

1.2 Prevalencia y clínica.

La prevalencia de las LSE en las endoscopías de rutina es incierta, describiéndose la presencia de las lesiones desde 0,36% hasta el 1%, cuando se realiza una endoscopia alta; esto significa que aproximadamente una de cada 100 personas puede ser diagnosticada con una LSE.

Un estudio retrospectivo de LSE documenta que usualmente estas lesiones se presentan con el siguiente orden de frecuencia: en estómago en un 60%, en esófago en un 28% y, finalmente, un 12% de lesiones se producen en el duodeno. (4,6,9,10)

La mayoría de las LSE no causan síntomas y son descubiertas de forma incidental, estas se encuentran con igual frecuencia en hombres y mujeres; por lo general, después de la quinta década de vida. (5)

Algunas LSE, por su gran tamaño, superan su aporte de flujo sanguíneo, lo que puede producir úlceras en la mucosa, así como sangrados digestivos altos; las LSE duras pueden ocasionar síntomas obstructivos, particularmente si se encuentran cerca de la unión gastroesofágica o en el canal pilórico. Otras LSE, si se encuentran cerca de la papila duodenal, pueden ocasionar ictericia y pancreatitis. (5)

Generalmente, cuando hay síntomas, la mayoría son inespecíficos, por ejemplo dolor abdominal, o puede llegar a mimetizar la dispepsia funcional, incluso con la presencia de LSE pequeñas; si se documenta una LSE de probable origen maligno, se pueden presentar síntomas sistémicos tales como dolor y pérdida de peso. Es importante resaltar que al momento del diagnóstico menos del 15% de las LSE son malignas. (11, 12)

Cerca del 3% de los pacientes que acuden al hospital por presentar algún síntoma gastrointestinal presentan lesiones subepiteliales. (10)

1.3 Clasificación de las lesiones subepiteliales.

Las LSE generalmente aparecen como protuberancias en el TGI con presencia de mucosa que las recubre de aspecto normal; estas lesiones pueden ser sutiles. En ocasiones, es difícil determinar si su origen es intramural o extramural.

Las lesiones intramurales son aquellas que se originan en las capas de la pared GI y las extramurales, aquellas que se originan fuera de esta. (13)

Esa diferenciación de las LSE en intramurales y extramurales es difícil de realizar únicamente mediante endoscopia; dos estudios describieron que la sensibilidad para realizar esto oscila entre un 87% y un 98% y la especificidad, entre un 29% y un 64%. (14,15)

Lesiones extramurales o compresiones extrínsecas

La presencia de compresiones extrínsecas en el TGI puede deberse tanto a estructuras vecinas completamente normales como a la presencia de alteraciones patológicas.

La principal causa de compresión extrínseca a nivel gástrico son el bazo y los vasos esplénicos, otras compresiones extrínsecas anatómicas normales son el hígado y la vesícula; dentro de las principales patológicas se pueden encontrar tumores, abscesos, pseudoquistes pancreáticos y adenopatías (ver Tabla 1). (16)

Algunos estudios han demostrado que entre el 14% y el 42% de las lesiones subepiteliales documentadas durante los estudios endoscópicos son de origen extrínseco. (13)

Esófago	Vasculares	Aorta (1/3 medio), subclavia aberrante (1/3 superior)
Estómago	Vertebras	
	Tumores mediastínicos	
	Deformidades torácicas	Secuelas de cirugía
	Cara posterior de fondo	Bazo, vasos esplénicos
	Cara posterior de cuerpo	Páncreas
Duodeno	Cara anterior de antro	Vesícula, Hígado
	Cara anterior	Vesícula
	Páncreas	Tumores, pseudoquistes
	Adenopatías o metástasis	

Tabla 1. Principales compresiones extrínsecas del TGI superior. (16)

Lesiones intramurales o intrínsecas

Las lesiones intramurales o intrínsecas constituyen un grupo heterogéneo que se originan en las capas inferiores al epitelio, estas se clasifican en benignas o potencialmente malignas.

Para establecer la clasificación se utiliza el aspecto endosonográfico, a grandes rasgos, las lesiones hiperecoicas generalmente son benignas y corresponden a lipomas, las anecoicas representan estructuras llenas de líquido y suelen corresponder a lesiones vasculares (várices o hemangiomas) con señal *doppler* positiva o lesiones quísticas (quistes de duplicación, linfangiomas) con señal *doppler* negativa.

El resto de lesiones hipoecoicas o isoecoicas con presencia de componentes mixtos requieren un abordaje más profundo por el potencial de malignidad (ver Tabla 2). (17)

Los tumores epiteliales son los más frecuentes en el TGI, sin embargo, dentro de estos los neuroendocrinos o carcinoides, por originarse tanto en la mucosa como en la submucosa, pueden presentarse como LSE; el resto de tumores no epiteliales son los mesenquimales (GIST, miogénicos que se dividen en: leiomioma y leiomiosarcoma, neurogénicos tales como: schwannoma y neurofibroma, vasculares, etc.) y los linfomas, como el asociado a MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) y los malignos. (10)

Benignas	Malignas (potencialmente)
GIST bajo grado	GIST
Leiomioma	Tumor neuroendocrino
Lipoma	Linfoma
Varices	Metástasis
Origen neural: schwannoma, neuroma, neurofibroma	Tumor glómico
Tumor de células granulares	
Pólipo fibroide inflamatorio	
Quiste de duplicación	
Linfangioma	
Páncreas ectópico	
Hiperplasia glándulas de Brunner	

Tabla 2. Clasificación de las LSE intramurales. (1,12)

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

Los tumores de células estromales GIST son los mesenquimales más comunes que se producen en el TGI, se originan en las células intersticiales de Cajal, localizadas en el plexo mientérico y regulan la motilidad del TGI. Los GIST representan hasta el 90% de las neoplasias mesenquimales clínicamente significativas dentro del TGI. (18,19)

Aproximadamente entre el 50% y el 70% de los GIST clínicamente significativos se originan a nivel gástrico, entre el 20% y 30% en el intestino

delgado y menos de un 5% en el esófago, así como en otras localizaciones; rara vez se encuentran en el peritoneo, en el mesenterio o en el epiplón.

Esta lesión generalmente se diagnostica en personas con edades entre los 66 y 69 años, tanto en hombre como en mujeres. Por lo general, esta patología es esporádica y un pequeño porcentaje tiene componente de origen hereditario, por ejemplo, asociada a: neurofibromatosis tipo 1, tríada de Carney, GIST familiar y mastocitosis. (20,21)

Los GIST que se manifiestan clínicamente son raros con una incidencia anual de 10 a 20 casos por millón de habitantes, son mucho más comunes los GIST tempranos (menores de 1cm) también llamados micro GIST, que se encuentran en hasta el 20% y el 30 % de los adultos mayores. (21)

La gran mayoría de los GIST son asintomáticos, generalmente los pacientes que presentan síntomas suelen tener GIST entre 2 cm y 3 cm y se pueden manifestar mediante sangrado gastrointestinal, anemia, dolor epigástrico, masa palpable, vómito y pérdida de peso. (21)

Se cree que todos los GIST tienen algún grado de potencial maligno y otra característica destacada es su comportamiento impredecible y variable, se ha demostrado que entre un 20% y un 25% de los gástricos han mostrado un comportamiento maligno. (22)

Cuando los GIST producen metástasis, generalmente es a nivel hepático y peritoneo; las metástasis óseas son inusuales y a nivel de ganglios linfáticos son raras. (21)

Usualmente tienen una forma esférica o fusiforme, se encuentran recubiertos de mucosa normal, varían en tamaño desde milímetros (llamados micro GIST) hasta 40 centímetros; tienen un tamaño promedio en estómago de 6 cm y en el

duodeno, de 4,5 cm. Se originan principalmente en la muscular propia y es menos frecuente en la muscular de la mucosa. (1, 23, 24)

En la patogénesis de los GIST está definida la presencia de mutaciones en genes de factores de crecimiento, tales como: KIT o PDGFRA (receptor A del factor de crecimiento derivado de plaquetas). (20, 21)

Un 80% de los GIST tienen mutaciones en el gen KIT y un 15%, en el gen PDGFRA; esta mutación en los receptores lleva a una activación independiente de ellos, en ausencia de ligandos, lo que lleva a crecimiento tumoral no controlado. (20,21)

Los GIST que expresan mutaciones en el gen KIT y PDGFRA tienen respuesta biológica similar; en un 10% de ellos, existe una forma salvaje en la que no hay presencia de mutación en el gen KIT ni en PDGFRA, lo que hay es una mutación en el complejo de succinato deshidrogenasa, la cual produce disfunción en la fosforilación oxidativa por transporte defectuoso de electrones en las mitocondrias. Ello genera una desestabilización en los factores inducibles por hipoxia (HIF) (ver Figura 2). (20,21)

Histológicamente, los GIST se componen de células fusiformes en un 70%, células epitelioides en un 20% o una mezcla de ambos tipos en un 10%; hasta un 95% de los tumores tiñen en inmunohistoquímica por el gen KIT (CD117) que corresponde a la presencia del receptor C tirosina quinasa; esta tinción es fuerte y difusamente positiva en los tumores fusiformes; en los de predominio epitelioides el patrón de tinción es más débil y en parche. (1,25)

El DOG1 es un marcador nuevo y de utilidad en aquellos casos en que el CD117 es negativo, este permite diferenciar tumores del estroma GI de otras lesiones mesenquimatosas, como los sarcomas y melanomas que pueden ser positivos para el CD117. (25,26)

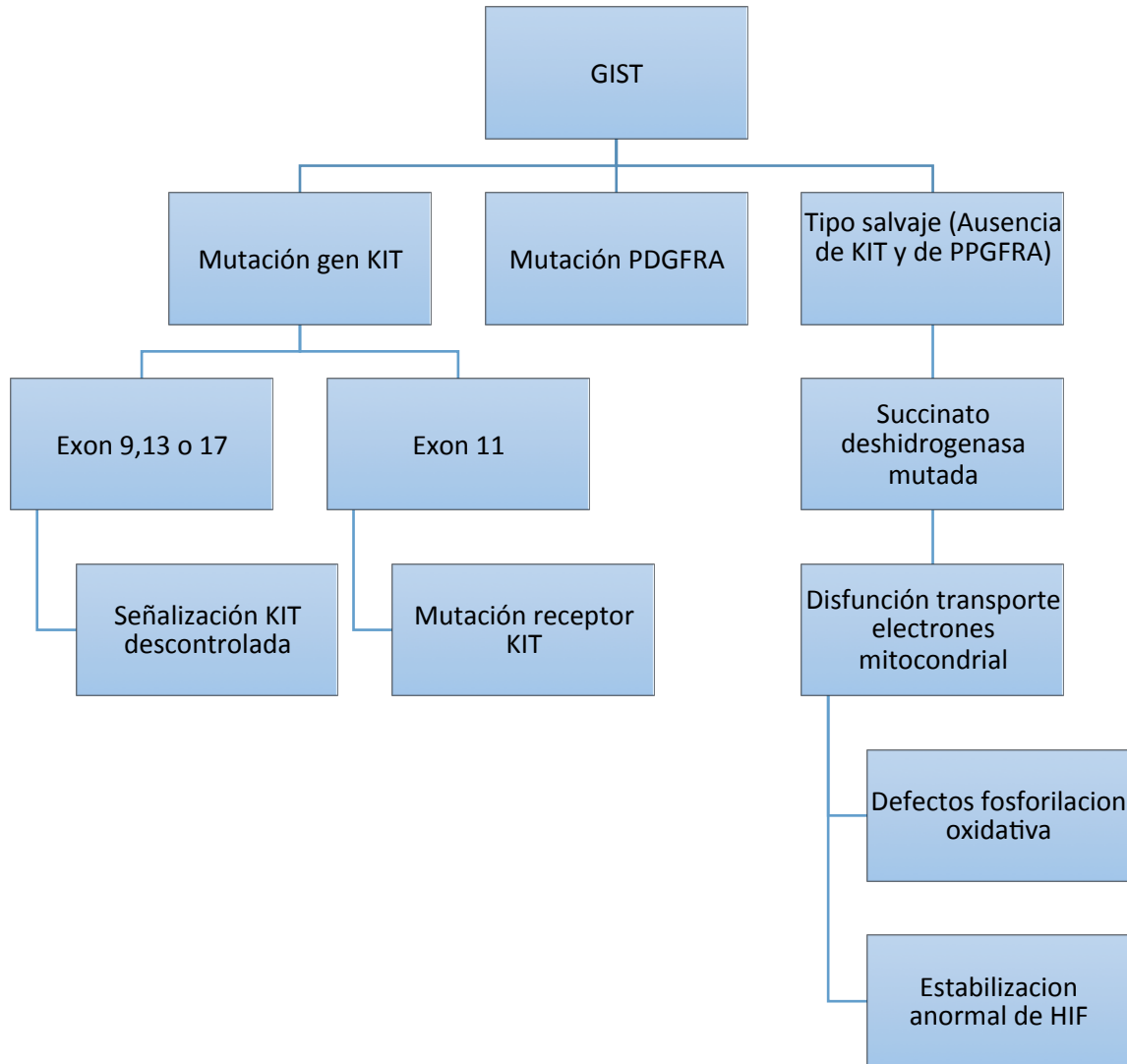


Figura 2. *Patogénesis del GIST. GIST: Tumor estromal gastrointestinal; PDGFRA: recetor alfa de factor derivado de plaquetas; HIF: Factores inducibles por hipoxia.*

(20)

Otros marcadores comúnmente expresados incluyen antígeno CD34 (70%), actina de músculo liso (SMA entre el 30% y el 40%), desmina (<5%) y proteína S100 (~ 5%). (26)

Los GIST deben estratificarse según el potencial maligno y para esto es necesario describir el tamaño del tumor, el recuento mitótico y la localización (ver Tabla 3).

Características	
NIH-FLETCHER (27)	
Muy bajo	<2 cm y <5 índice mitótico
Bajo	2–5 cm y <5 índice mitótico
Intermedio	5–10 cm y <5 índice mitótico
	<5 cm y 6–10 índice mitótico
Alto	>5 cm y >5 índice mitótico
	>10 cm y cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño >10 índice mitótico
NIH-Miettinen (28)	
Probablemente benigno	Gástrico: ≤5 cm y ≤5 índice mitótico Intestinal: ≤2 cm y ≤5 índice mitótico
Desconocido o bajo potencial maligno	Gástrico: >5 cm, ≤10 cm, y ≤5 índice mitótico Intestinal: >2 cm, ≤5 cm, y ≤5 índice mitótico
Probablemente maligno	Gástrico: >10 cm o >5 índice mitótico Intestinal: >5 cm o >5 índice mitótico
AFIP-Miettinen (29)	
Muy bajo, si tuviera algún potencial maligno	≤2 cm Y ≤5 índice mitótico
Bajo potencial maligno	Gástrico: >2 cm y ≤10 cm, con ≤5 índice mitótico; ≤2 cm y >5 índice mitótico Intestinal: >2 cm y ≤5 cm, con ≤5 índice mitótico
Intermedio potencial maligno	Gástrico: >10 cm y ≤5 índice mitótico; >2 cm y ≤5 cm, con >5 índice mitótico Intestinal: >5 cm y ≤10 cm y ≤5 índice mitótico Gástrico: >5 cm y >5 índice mitótico Intestinal: >10 cm y >5 índice mitótico

Tabla 3. *Sistemas de estadiaje más comúnmente usados para evaluar el riesgo de malignidad de los GIST.*(30)

En ocasiones, la toma de adecuado tejido para análisis histológico se vuelve difícil particularmente en lesiones pequeñas tomadas guiadas mediante USE, lo cual no permite diferenciar adecuadamente las de bajo o alto riesgo, el potencial maligno es determinado por la pieza quirúrgica final. (1)

Debido a que es difícil predecir el comportamiento maligno de los GIST, aquellos métodos en los cuales se logra una adecuada resección completa y no producen siembras peritoneales son respaldados por este beneficio teórico; los GIST generalmente son bien circunscritos y rodeados de una pseudocápsula.

Para la resección endoscópica, es importante tener presente la clasificación de los GIST según su localización en la pared gástrica, de estos, el tipo I es el mejor candidato para enucleación y el tipo II es factible; en los tipos III y IV es imposible la enucleación y se tienen que considerar otros procedimientos tales como: EFTR, LECS, LAEFR, o NEWS (ver Figura 3). (22)

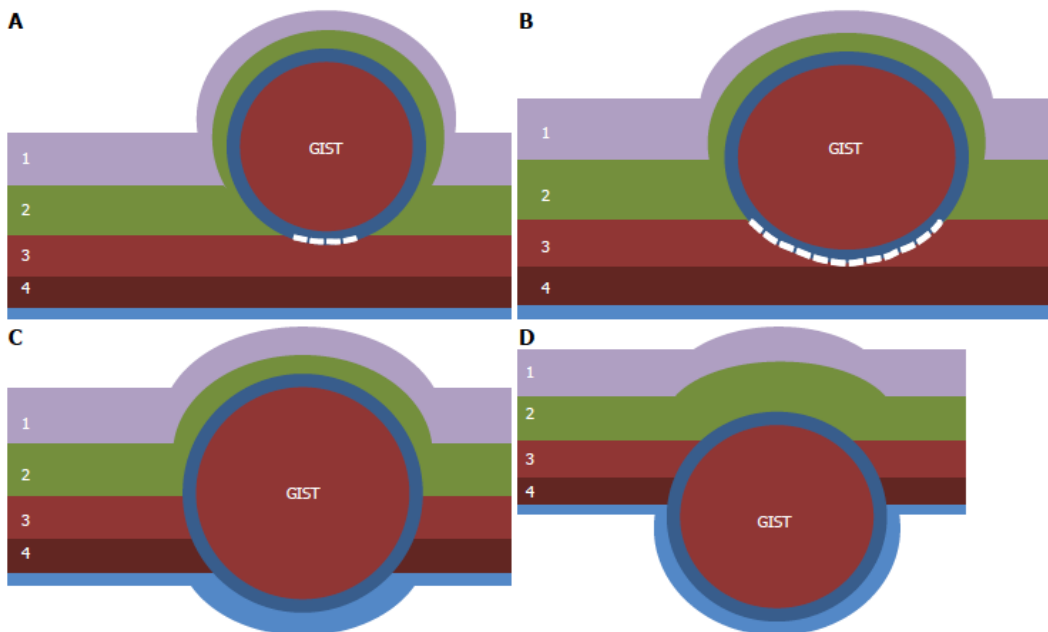


Figura 3. Clasificación de los GIST según ubicación en pared gástrica. (22)

Notas:

- A) Tipo I: conexión muy estrecha con la capa muscular propia y sobresale hacia el lado luminal como un pólipo.
- B) Tipo II tiene una conexión más amplia con la muscular propia y sobresale en el lado luminal en un ángulo obtuso.
- C) Tipo III está ubicado en el medio de la pared gástrica.
- D) Tipo IV: sobresale principalmente en el lado seroso de la pared gástrica. 1: Mucosa; 2: Submucosa; 3: capa circular de la muscular propia; 4: Capa longitudinal de la muscular propia.

Tumores neuroendocrinos.

Los tumores neuroendocrinos (TNE), previamente llamados carcinoides, surgen de las células neuroendocrinas del sistema neuroendocrino difuso, son neoplasias poco frecuentes cuya incidencia a nivel gastrointestinal ha venido aumentando con el pasar de los años; ello refleja un incremento en el uso generalizado de la endoscopia y una mayor conciencia de esta enfermedad a nivel de clínicos y patólogos. (31,32)

Los TNE se pueden presentar de forma más frecuente a nivel de recto, en un 51.9% de los casos, en el estómago 21.9%, en el duodeno 11.2%, en el colon 5.9%, en apéndice 3.2%, en esófago 3.2% y en otras porciones del intestino delgado en un 2.1%. (33)

En cuanto a epidemiología, la incidencia de los TNE a nivel gástrico ha aumentado dramáticamente en los últimos años; actualmente se reporta en Inglaterra de 0,16 y 0,15 personas por cada 100 mil habitantes en hombres y en mujeres respectivamente, lo que representa un aumento de 23 veces en hombres y 47 veces en mujeres con respecto a datos de 1995. (31)

En Estados Unidos, la incidencia aumentó de 0,03 a 0,33, en Japón hubo un aumento en la incidencia de TNE del intestino anterior (estómago y duodeno) de

1.05 en el 2005 a 1.67 en el 2010 por 100.000 habitantes, a nivel duodenal la incidencia es de 0,19 por cada 100.000 habitantes. (31)

La mayoría de los TNE a nivel GI son asintomáticos y en ocasiones se pueden manifestar de forma inespecífica con la siguiente sintomatología: náuseas, dolor abdominal, dispepsia, hábitos gastrointestinales alterados, hemorragia gastrointestinal y presencia de ictericia si se localiza a nivel ampular. (31,32)

Menos de <1% de los TNE gástricos presentan el Síndrome carcinoide, que se caracteriza por la presencia de *flushing*, taquicardia y diarrea. Estos últimos casos principalmente en aquellos tumores que presentan metástasis hepáticas. (34)

Los TNE gástricos son más frecuentes en mujeres que en hombres, hallazgo que se relaciona con el hecho que en aquellas es más frecuente la gastritis autoinmune y esta se asocia con más frecuencia con los TNE. (32)

La gastritis autoinmune se asocia con otras enfermedades autoinmunes como DM tipo 1, tiroiditis y cirrosis biliar primaria; por lo que también se tiene que investigar en estos pacientes. Los TNE también se asocian con otras patologías, como el síndrome de hipersecreción Zollinger Ellison asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) y a la gastritis crónica atrófica (GCA). (32)

En cuanto a la patogénesis, los TNE gástricos se asocian con GCA, que lleva a una hipergastrinemia e hiperplasia de las células tipo enterocromafines (ECL); la ausencia de glándulas fúndicas observada en la GCA produce un estado de aclorhidria y, en respuesta a esta, las células G antrales sufren hiperplasia y secretan más gastrina, lo cual lleva a hipergastrinemia; esta hipergastrinemia estimula la proliferación de células epiteliales y actúa como factor trófico induciendo hiperplasia de las células ECL. (32)

Este mecanismo se ha propuesto en los casos de aclorhidria causados por gastritis autoinmune, GCA secundaria a Hpylori y aclorhidria secundaria por el uso de inhibidores de protones (IBP); sin embargo, esto último en muy pocos casos y usualmente desaparece al discontinuar el tratamiento. (32)

Los TNE gástricos, según sus hallazgos clinicopatológicos, se clasifican en cuatro tipos: I,II,III y IV (ver Tabla 4). (32,33,35)

Característica	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Proporción de los TNE	70-80%	5-6%	14-25%	6-8%
Tamaño tumoral	< 10 mm	< 10 mm	Frecuentemente > 20 mm	> 20 mm
Cantidad de tumores	≥ 1	≥ 1	solitario	Solitario, ulcerado
Enfermedades asociadas	GCA	SZE- NEM1	Ninguna	Ninguna
Histología	Bien diferenciado. G1	Bien diferenciado. G1	Bien, moderadamente diferenciado. G2	Pobre diferenciado G3
Gastrina sérica	Alta	Alta	Normal	Casi normal
pH gástrico	Bajo	Alto	Normal	Casi normal
Riesgo de metástasis	< 10%	10%-30%	50%-100%	80%-100%
Muertes relacionadas al tumor	0	< 10%	25%-30%	≥ 50%
Invasión de la mucosa	Mucosa o submucosa	Mucosa orsubmucosa	Cualquier profundidad	Cualquier profundidad
Género	Mujer > Hombre	Mujer =hombre	Mujer < Hombre	-
Localización	Fondo o cuerpo	Fondo o cuerpo	Cualquier región	Cualquier región
Pronóstico	Excelente	Bueno	Pobre	Pobre

Tabla 4. Características clinicopatológicas de los TNE gástricos. (32,33,35)

Los tumores neuroendocrinos gástricos son generalmente pequeños (<10 mm) y múltiples, se localizan sobre todo en fondo y cuerpo gástrico y se presentan como lesiones submucosas lisas o redondeadas; también como lesiones polipoides de color amarillo o rojo y, en ocasiones, presentan leve depresión central; la mayoría de la superficie está cubierta con mucosa normal. (36)

Al utilizar tecnología NBI (*Narrow Band Image*), es posible observar que, al encontrarse recubiertos de mucosa normal, los tumores presentan un patrón glandular y, al crecer expansivamente debajo del epitelio en la zona que se encuentra deprimida, presentan los vasos subepiteliales dilatados con vasos capilares en forma de sacacorcho color marrón-negruzco o azulado (ver Figura 4). (32)

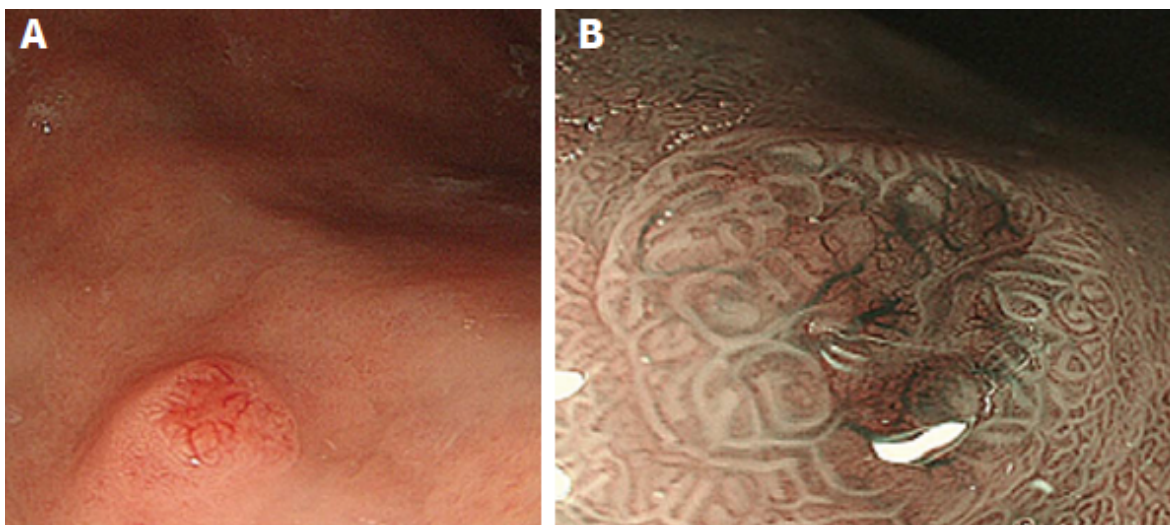


Figura 4. *TNE tipo 1. A) Visualización endoscópica normal con luz blanca, pólipo rojizo con leve depresión central. B) Visualización con NBI con patrón glandular normal exceptuando por el centro. (32)*

Histológicamente, los TNE gástricos están compuestos de células pequeñas, uniformes, con patrón tipo cinta, tubular o acinar; según la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) se clasifican por el recuento de mitosis y el índice Ki67 (marcador de proliferación tumoral), el cual fue avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2010, con cambios en la

nomenclatura (ver Tabla 5). Esta clasificación es útil en predecir pronóstico y al tomar decisiones en el manejo.

ENETS	Índice mitótico (x 10 campos de alto poder)	Índice de proliferación Ki67	OMS
G1	< 2	≤ 2%	TNE G1 (carcinoide)
G2	2-20	3%-20%	TNE G2
G3	> 20	> 20%	Carcinoma neuroendocrino G3; células grandes o células pequeñas

Tabla 5. *Comparativa de estadiaje histológico de TNE GI.* (37,38)

Los TNE son los más comunes en el intestino delgado, sin embargo, aquellos que se originan en las porciones proximales del duodeno y del ámpula contribuyen poco a este total. Los TNE no funcionales representan aproximadamente el 90% de ellos (son tumores sin ningún síndrome hormonal clínico), esporádicos y de crecimiento lento bien diferenciados. (39)

Los TNE duodenales que producen gastrina son los más comunes (62%), seguidos de los tumores productores de somatostatina (entre el 18% y el 21%), los paragangliomas gangliocíticos (9%) y aquellos que pueden producir diversas hormonas como serotonina o calcitonina (5.6%). Los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados son muy raros se dan en un (1,8%); estos TNE duodenales se localizan en la primera o segunda porción duodenal y un 20%, en la región periampular.

A pesar de que los TNE duodenales se limitan a la mucosa o la submucosa, se pueden producir metástasis hacia los ganglios linfáticos (40% y 60%) y a nivel hepático (< 10%). (31,40)

Algunos marcadores neuroendocrinos utilizados y que se corroboraron las tasas de positividad en un estudio de cohorte son: la cromogranina A en un 40%,

la sinaptofisina en un 60%, CD56 en un 60%, enolasa neuronal específica en un 40% y la proteína p53 en un 100%. (41)

Leiomiomas

Los leiomiomas son tumores benignos de músculo liso, se originan en la capa muscular propia o muscular de la mucosa; la mayoría de los leiomiomas son tumores intraluminales y extraluminales y, generalmente, son asintomáticos hasta que alcanzan un tamaño grande, su presentación clínica depende del tamaño, la ubicación y la dirección de crecimiento tumoral. (42,43)

Los leiomiomas son las lesiones subepiteliales más frecuentes a nivel esofágico, representa aproximadamente el 70% de ellas; sin embargo, los casos de leiomiomas esofágicos solo representan el 12% de todos los leiomiomas gastrointestinales. (42,43)

El 95% de todos los leiomiomas esofágicos se encuentran en el tercio inferior, siendo así un 56% y en el tercio medio, un 34% del esófago y, raramente, en el tercio superior. Cabe destacar que clínicamente, ultrasonográficamente e histológicamente son indistinguibles de otros tumores de células fusiformes como los GIST y los schwannomas, se pueden diferenciar mediante tinciones inmunohistoquímicas, siendo positivos para actina y desmina y negativos para cKIT y S100. Únicamente ameritan resección quirúrgica aquellos leiomiomas sintomáticos. (42,43, 44)

Lipomas

Los lipomas son lesiones subepiteliales benignas de crecimiento lento formadas por tejido adiposo submucoso, usualmente se localizan a nivel gástrico y en el colon; raramente se ulceran y ocasionan sangrado, tienen un tono amarillo, cuando se pinchan con una pinza son suaves y deformables.

Un signo clásico para su evaluación es el de la almohada positivo (ver Figura 5), que tiene 98% de especificidad para lipoma cuando se evalúa una LSE a nivel de antro gástrico y en colon. Los lipomas no tienen potencial maligno, por lo que no requieren vigilancia endoscópica. (4,12,45,)

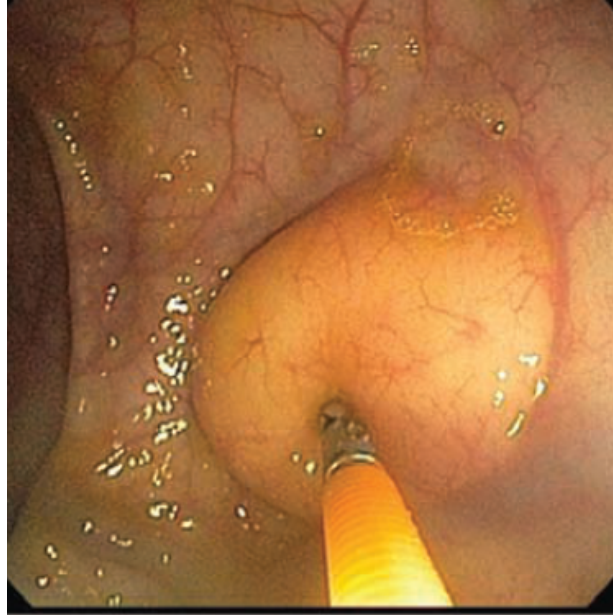


Figura 5. *Signo de la almohada positivo en un lipoma gástrico.* (4)

Páncreas aberrante o ectópico

El término páncreas aberrante se utiliza para describir el tejido pancreático ectópico que se encuentra fuera de su ubicación normal sin conexión anatómica o vascular con el páncreas propiamente dicho, se conoce también como ectópico, heterotópico o remanente pancreático.

Se ha documentado en una de cada 500 cirugías y en autopsias entre el 1% y el 2% de los cadáveres, casi el 90% de estas lesiones se localizan a nivel gástrico, principalmente antral. Es usual que sean asintomáticos con complicaciones raras poco frecuentes tales como: pancreatitis, formación de quistes, ulceración, hemorragia, obstrucción gástrica, ictericia obstructiva y malignidad. Se han reportado raros casos de transformación maligna. (4,7)

Tienen apariencia redondeadas con mucosa suprayacente normal y centro umbilicado. Una LSE con centro umbilicado a lo largo de la curvatura mayor en su porción distal se considera diagnóstico y no requiere USE. (1)

Tumor de células granulares.

Los tumores de células granulares son subepiteliales raros originados en las células de Schwann, usualmente se encuentran de forma incidental durante la realización de una endoscopia, ocurren principalmente a nivel esofágico y de forma muy rara a nivel gástrico; sin embargo, se pueden presentar en todo el TGI. (4,12)

Por lo general son lesiones menores de 2 cm y se consideran benignas, se han reportado tasas de malignidad del 2% al 4% cuando las lesiones miden más de 4 cm. (4,12)

Quistes de duplicación

Son lesiones benignas que resultan de un error en el desarrollo embrionario del intestino anterior y se observan principalmente en la población pediátrica.

En adultos, a menudo se encuentran de manera incidental y, generalmente, son asintomáticos, están revestidas con epitelio GI y contienen un fluido mucoso secretado por el epitelio que puede causar su agrandamiento; la imagen en USE es una lesión lisa bien definida, de tubular a redonda, hipoecoica o anecoica que surge de la submucosa o extrínseca a la pared intestinal. (1,12)

Se trata únicamente si producen síntomas y se dice que rara vez malignizan. (1,12)

Pólipo fibroide inflamatorio

Los pólipos fibroides inflamatorios gástricos son lesiones benignas del estómago poco frecuentes, caracterizadas histológicamente por tejido fibroso no encapsulado; en general, aparecen a nivel antral cerca del píloro como un pólipo semipedunculado de aproximadamente dos centímetros, cubierto sobre todo por mucosa normal con exudados blanquecinos. (45)

En USE se presenta borde borroso, lesión homogénea hipoecoica localizada en la segunda y tercera capa con una cuarta capa intacta. (45)

Várices.

Pueden confundirse con pliegues gástricos engrosados o LSE, sin embargo, se pueden diagnosticar con el contexto clínico adecuado.

En USE, son estructuras serpentiginosas anecoicas de la tercera capa denominada (submucosa) que presenta flujo doppler. (45)

Linfangiomias

Los linfangiomas son tumores quísticos benignos y raros, principalmente afectan a la población pediátrica. Son menos comunes en adultos, son únicos (aparece solamente uno) y suaves. (45)

Son LSE poco elevadas que presentan signo de la almohada cuando se presiona con pinza, se originan en la tercera capa de la pared gastrointestinal; es un tumor anecoico o hipoecoico con tabiques. (45)

Tumor glómico

Son neoplasias raras que se originan a partir de células musculares lisas modificadas del cuerpo glómico, se encuentran con mayor frecuencia en la piel.

Pueden localizarse en el TGI, especialmente en el estómago; por lo general, se originan de la muscular propia, pero se pueden encontrar en la submucosa o capas mucosas. (7,46,47)

Es difícil de distinguir de otras LSE, en inmunotinción es positiva para actina y vimentina, negativa para CD117, cromogranina A, antígeno carcinoembrionario y enolasa neuronal específica. (7,46,47)

CAPÍTULO 2

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS LESIONES SUBEPITELIALES

La endoscopia estándar permite evaluar las LSE al describir sus características principales, las cuales son: forma, movilidad, localización, tamaño, consistencia, pulsación, coloración y apariencia de la mucosa; este procedimiento no permite diferenciar con certeza si la localización es intrínseca o extrínseca, aun así, dos estudios describieron que la sensibilidad para diferenciar lo antes mencionado ronda entre un 87% y un 98% y la especificidad, entre el 29% y el 64%. (14,15,48)

En otro estudio efectuado en Brasil, Ardengh y colaboradores compararon los hallazgos endoscópicos con los del USE en el diagnóstico diferencial de LSE intrínsecas *versus* extramurales. En este estudio la endoscopia convencional demostró una sensibilidad del 86,7%, una especificidad del 50%, un valor predictivo positivo del 99,2% y negativo del 50%. (49)

Por otra parte, un estudio multicéntrico internacional mostró que la sensibilidad y especificidad para diferenciar la localización de las LSE intramurales *versus* extrínsecas con el simple hecho de realizar la endoscopia fue de un 89% y un 27%, respectivamente. (50)

Mediante la realización de una endoscopia convencional, el hallazgo del signo de la almohada positivo permite diferenciar con certeza únicamente los lipomas de los diferentes tipos de LSE con una sensibilidad de 40% y una especificidad de 99%. (14)

Otras técnicas de imagen de corte transversal, por ejemplo, el ultrasonido de abdomen, TAC y RMN son buenas, ya que distingue compresiones extrínsecas, pero no identifican entre los distintos tipos de lesiones subepiteliales intramurales. (48)

2.1 Importancia del ultrasonido endoscópico

Después de realizar la endoscopia convencional, el USE es el segundo paso en la evaluación de las LSE, la cual permite agregar información valiosa para guiar el manejo por seguir; este procedimiento es la prueba diagnóstica de elección para diferenciar entre LSE intramurales y extramurales. Además, permite evaluar el tamaño, los márgenes, la capa de origen de la lesión, la ecotextura de la lesión y la presencia de ganglios linfáticos adyacentes; en casos necesarios, este procedimiento permite obtener muestras de tejido para análisis histológico, lo cual incrementa la precisión diagnóstica. (6)

La precisión del USE en el diagnóstico de las LSE es baja; esta oscila entre un 46% y un 48%. Las lesiones presentes en la tercera y cuarta capa de la pared gastrointestinal son las más difíciles de diagnosticar; sin embargo, este procedimiento es el estudio más sensible para identificar la capa de la pared gastrointestinal donde se encuentra la lesión. (2)

Se ha demostrado que el USE solo tiene una sensibilidad y especificidad del 64% y del 80%, respectivamente, en la distinción entre lesiones subepiteliales benignas de malignas; por otra parte, la combinación de USE y aspiración con aguja fina (FNA) permite la evaluación citológica de LSE con estudios que reportan precisiones del 80% al 91%. (51)

La pared GI, mediante el USE, se muestra como una estructura de cinco capas cuando se usa una frecuencia de 7,5 a 12 MHz y con una más alta que oscile entre 12 y 20 MHz, se logra visualizar una pared GI de nueve capas (ver figuras 6 y 7).

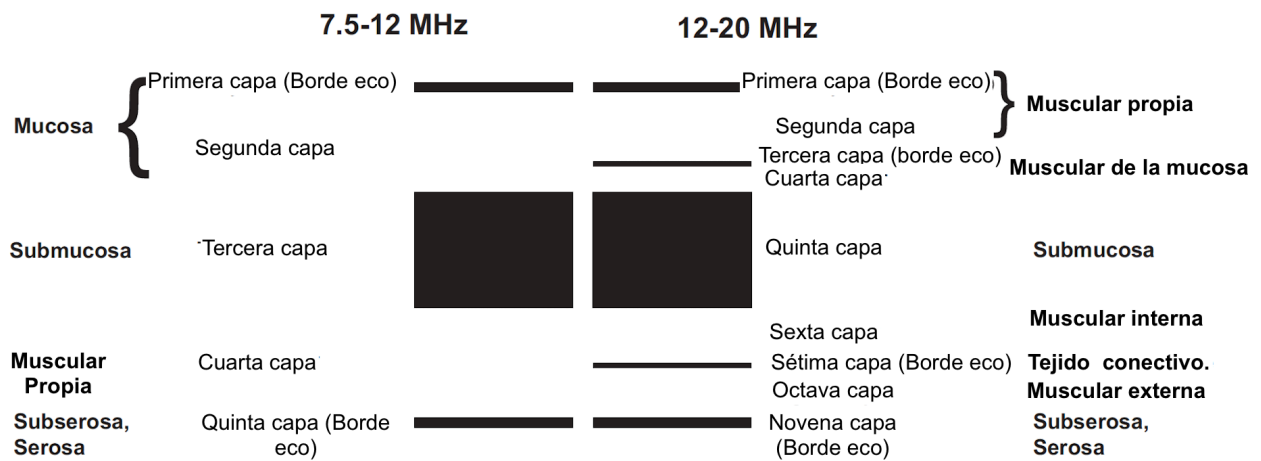


Figura 6. Capas de la pared GI usando USE con baja frecuencia y alta frecuencia. (163)

Nota:

La primera y segunda capa corresponden a la mucosa, la tercera es la submucosa, la cuarta capa que se visualiza es la muscular propia y la quinta, la subserosa y serosa; cuando se utiliza la alta frecuencia, se logra detectar la muscular de la mucosa y el borde de la muscular interna y externa.

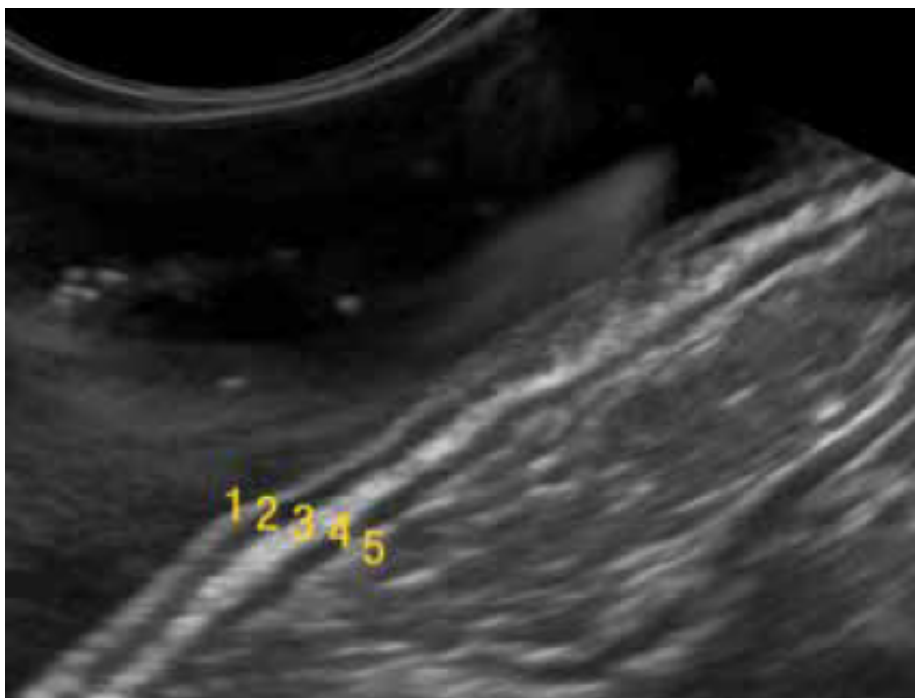


Figura 7. Representación de las 5 capas de la pared gastro intestinal, mediante la realización de ultrasonido endoscópico: 1) Mucosa, 2) Muscular de la mucosa, 3) Submucosa, 4) Muscular propia, 5) Serosa. (48)

La localización de las LSE en las ecocapas y la ecogenicidad son características importantes que se deben describir en el reporte del USE. Estas permiten guiar el diagnóstico diferencial (ver Tabla 6), para determinar la ecogenicidad de una lesión, la cual se puede comparar con las ecografías de la pared, por ejemplo: si se compara con la muscular propia de la pared gastrointestinal, da como resultado baja ecogenicidad; por su parte, si se compara con la capa submucosa, el resultado será una alta ecogenicidad; cuando se compara con la luz del órgano examinado, será anecoico. Esto, por la presencia de agua o del balón del ultrasonido endoscópico lleno de agua. (48)

Cabe destacar que las LSE anecoicas se pueden evaluar con el modo Doppler para investigar su vascularidad. (48)

LSE	Capa de origen	Localización más frecuente	Apariencia endosonográfica	Potencial maligno
Quiste de duplicación	Mucosa Submucosa	Esófago	Anecoico	No
Várices	Submucosa	Esófago Estómago	Anecoico	No
Lipoma	Submucosa	Colon	Hiperecoico	No
Leiomiomas	Muscular mucosa Muscular propia	Esófago Intestino Delgado	Hipoecoico	No
Páncreas ectópico	Submucosa	Estómago	Hipoecoico o heterogéneo	Muy raro
Pólipo fibroide inflamatorio	Muscular mucosa Submucosa	Estómago	Hipoecoico o heterogéneo	No
GIST	Muscular propia Muscular mucosa	Estómago	Hipoecoico	Si
TNE	Muscular mucosa Submucosa	Estómago	Hipoecoico	Si
Linfoma	Muscular mucosa Submucoso Difuso	Estómago	Hipoecoico	Si
Tumor glómico	Submucosa Muscular propia	Estómago	Hipoecoico o hiperecoico	Si

Tumor de células granulares	Muscular mucosa Submucosa	Esófago	Hipoecoico	Muy raro
Metástasis	Cualquier capa	Estómago Esófago	Hipoecoico, heterogéneo	Si

Tabla 6. *Diagnóstico diferencial de las LSE intramurales.* (48)

Las lesiones anecoicas pueden representar quistes, varices, linfangiomas o hemangiomas cavernosos; una lesión hipoeoica puede representar un tumor mesenquimatoso gastrointestinal como GIST, leiomioma y Schwannoma, tumor de células granulares o neuroendocrino, pólipo fibroide inflamatorio, metástasis, cáncer subepitelial, linfoma, amiloide, inflamación focal y endometriosis. (13)

Las lesiones hiperecoicas generalmente representan lipomas o fibrolipomas, se puede observar ecogenicidad mixta (áreas brillantes y oscuras) que puede representar páncreas heterotópico, tumor mesenquimal maligno, pólipo fibrovascular, hematoma esofágico espontáneo o absceso de la pared. (13)

Después de la endoscopia o el USE, si hay hallazgos de tumores benignos como lipoma (LSE hiperecoica) o presencia de estructuras vasculares o quísticas (LSE anecoicas), no se requiere realizar más estudios diagnósticos ni tratamientos; sin embargo, la mayoría de las lesiones malignas son hipoeoicas. Los diagnósticos errados ocurren precisamente con las LSE hipoeoicas de la tercera y cuarta capa de la pared gastrointestinal, en estos últimos casos, se hace particularmente necesaria la toma de biopsia. (52)

En el estudio retrospectivo de Lim y colaboradores, evaluaban LES hipoeoicas en la submucosa o en la muscular propia, ya que tienen mayor potencial de malignidad; se revisaron de forma retrospectiva las lesiones subepiteliales con estas características entre el 2008 y el 2015 a las cuales se les realizó USE y, posteriormente, también se les realizó un análisis patológico, encontrándose una precisión diagnóstica general del 66,7%. (52)

La precisión del USE en predecir el diagnóstico esperado de la lesión fue 77.1% para GIST, 50% para TNE y 50% para páncreas ectópico; sin embargo, después de analizar la información, no se pudo encontrar ninguna asociación entre las características endoscópicas y la precisión diagnóstica del ultrasonido endoscópico. El principal problema con el USE endoscópico es que el diagnóstico esperado depende del operador, el cual es influenciado por las frecuencias documentadas de las lesiones en las diferentes capas de origen y sus ubicaciones. (52)

Ante estos hallazgos, se han propuesto escalas para predecir la histología, por ejemplo, en el estudio de Seo y colaboradores publicado en el 2013 se propuso una escala basada en los hallazgos endosonográficos tomando en cuenta cuatro variables: ubicación, capa de origen, ecogenicidad y forma del tumor. (53)

Esta escala permite predecir la histología sin la toma de biopsias; en este estudio se obtuvieron los siguientes resultados de sensibilidad y especificidad: 75.8% y 85.4% para GIST, 84.6% y 73.1% para páncreas ectópico, 75.9% y 99.5% para leiomioma, finalizando con un 91.7% y 96.7% para lipoma; esto concluye que es un método útil y sencillo para predecir la histología. (53)

A pesar de la existencia de esta escala, es necesario ejecutar más estudios para validarla. (53)

Rosch y colaboradores compararon las características endosonográficas entre las LSE benignas y malignas y no se logró encontrar un único criterio que les permitiera diferenciarlas de forma precisa, pudiendo asegurar que las LSE menores de 3 cm de borde liso y bien demarcadas son benignas; asimismo, se puede sospechar que las lesiones de más de 5 cm y de bordes irregulares son malignas. (15)

Dentro de los signos endosonográficos relacionados con comportamiento maligno de las LSE tenemos:

- Tamaño (> 3 cm)
- Bordes irregulares
- Espacios quísticos
- Focos ecogénicos

Se logró determinar que la presencia de al menos dos de las características antes mencionadas tiene una sensibilidad entre el 80% y el 100% en cuanto a predecir malignidad; la probabilidad de malignidad cuando no están presentes ninguna de esas características se encuentra entre 0% y 11%. (54)

En el estudio de Palazzo y colaboradores se analizaron 56 casos de LSE con la finalidad de evaluar características sugestivas de malignidad y se encontraron las siguientes: presencia de márgenes extraluminales irregulares, espacios quísticos y ganglios linfáticos con un patrón maligno. Estas características fueron las más predictivas de tumor maligno o borderline. (55)

La presencia de al menos una de las características mencionadas tiene una sensibilidad del 91%, una especificidad de 88% y un valor predictivo positivo de 83% en cuanto a predecir la malignidad; la presencia de las tres características tenía un valor predictivo positivo de malignidad del 100%. (55)

Otro estudio de Brand y colaboradores en 189 pacientes demostró que la presencia de dos de los siguientes tres criterios: ecotextura heterogénea, tamaño > 3 cm y márgenes irregulares, tenía una sensibilidad del 80% y una especificidad del 77% en lo referente a predecir la malignidad. (56)

Muchos de estos estudios incluyen todas las LSE, también las benignas. El estudio retrospectivo de Chen y colaboradores se enfocó únicamente en los GIST

que se diagnosticaron previamente a su resección quirúrgica, dado que se ha demostrado que entre el 10% y el 30% podrían ser malignos.

Este estudio pretendía revisar las características ultrasonográficas que se asociaran con malignidad, con la finalidad de evitar los procedimientos invasivos.

Según los resultados obtenidos, las características asociadas con riesgo de malignidad fueron las siguientes: gran tamaño, cambios quísticos y ulceración superficial; sin embargo, el estudio demostró que el tamaño del tumor es el único factor de riesgo independiente para predecir el potencial maligno de los GIST. (57)

La mayoría de los estudios mencionados fueron efectuados con muestras pequeñas y retrospectivos, por tal motivo requieren estudios prospectivos multicéntricos, con la finalidad de validar los hallazgos. (17)

Realizar un ultrasonido endoscópico le permite al médico valorar cuál es la mejor herramienta por utilizar para tomar muestras del tejido; por ejemplo, una lesión pequeña dentro de la segunda o tercera capa de la pared gastrointestinal puede researse completamente mediante resección endoscópica submucosa. Si por el ultrasonido endoscópico se logra visualizar una lesión grande con criterios endosonográficos de malignidad, estas mejor se deben referir a cirugía. (17)

La herramienta que se utiliza para adquirir tejido depende de: los criterios del USE, la ubicación de la lesión dentro del tracto gastrointestinal, la experiencia local y las características del paciente. (17)

2.2 Tipos de ecoendoscopios

Los ecoendoscopios son capaces de obtener imágenes de estructuras intramurales y estructuras adyacentes al tracto gastrointestinal y se dividen en dos categorías amplias: radiales y lineales.

Los USE radiales se utilizan principalmente para obtener imágenes lumbales y evaluar las capas de la pared del TGI; los USE curvilíneos, además de obtener imágenes, permiten tomar muestras de tejidos y realizar aplicaciones terapéuticas

Ecoendoscopios radiales

Los antiguos ecoendoscopios radiales mecánicos han sido reemplazados por otros electrónicos radiales que producen imágenes significativamente mejoradas y ofrecen la capacidad *Doppler*. Estos ecoendoscopios radiales cuentan con transductores electrónicos de disposición radial que orientan los elementos piezoeléctricos individuales alrededor de la punta distal en una disposición radial de 360 grados, produciendo una imagen en un plano perpendicular al eje largo del ecoendoscopio. (58)

Los ecoendoscopios radiales se usan solo para exámenes de diagnóstico, por lo tanto, tienen aplicaciones limitadas, ya que no permiten tomar muestras de tejidos ni realizar intervenciones terapéuticas. (58)

Los tres fabricantes principales: Fujifilm Endoscopy (Fujinon), Olympus (Olympus America) y Pentax (Pentax de America) producen ecoendoscopios radiales, todos tienen una disposición similar y proporcionan un campo de visión de 360°. La cámara se localiza en la punta de los ecoendoscopios Pentax y Fujinon, mientras que en Olympus se proporciona una vista oblicua. La mayoría tiene imágenes ajustables a diferentes frecuencias tales como: 5 MHz, 7.5 MHz o 10 MHz. (58)

Ecoendoscopios lineales

Todos los instrumentos electrónicos curvilíneos producen imágenes sonográficas en un plano paralelo al eje largo del ecoendoscopio; generalmente, en un rango entre los 100° y 180°. Esta orientación de la imagen es importante cuando se requiere tomar muestras o realizar procedimientos terapéuticos, ya que las agujas se hacen avanzar desde la punta del ecoendoscopio en el mismo plano que la imagen, la cual da una visualización directa de la lesión objetivo y de la aguja; además, permite un adecuado control de la profundidad y posición de la aguja. Asimismo, incorporan un elevador en el extremo distal del canal de trabajo que permite un control limitado del ángulo de salida de las agujas u otros dispositivos del canal de trabajo; todos los transductores tienen un diseño curvo y están ubicados distalmente al lente endoscópico de la cámara de visión oblicua. (58)

Ecoendoscopio lineal con visión frontal (USEVF)

Dentro de los diferentes ecoendoscopios existentes, es importante resaltar la existencia del lineal de visión frontal, creado con el propósito de superar las limitaciones de los ecoendoscopios lineales oblicuos y, de esta forma, ampliar las aplicaciones intervencionistas. (59)

La principal característica del USEVF es un cambio en la orientación de oblicua frontal, tanto en la visualización endoscópica como sonográfica. Se posiciona la salida del canal de trabajo en la punta del endoscopio, lo que permite la salida de los dispositivos paralelos a su eje longitudinal y resulta en un acceso más directo y estable a la lesión; a la vez, aumenta la precisión y la fuerza aplicada al objetivo (ver Figura 8). (59)

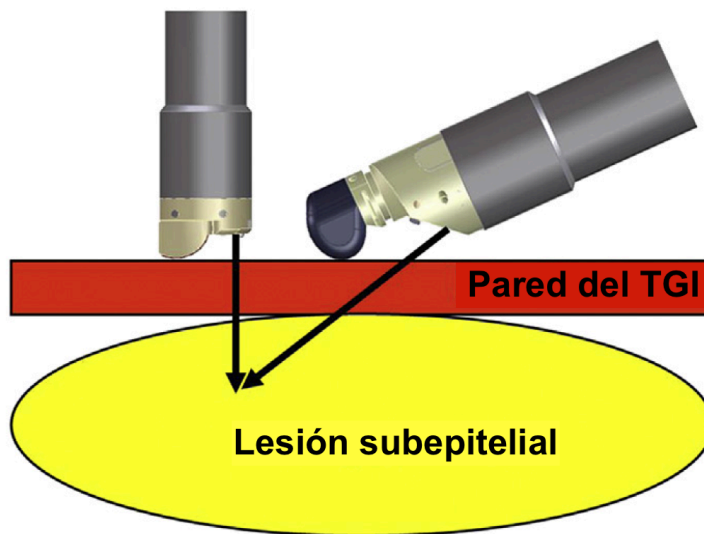


Figura 8 Comparación entre ecoendoscopio visión oblicua vs. visión frontal. (59)

Este endoscopio recientemente desarrollado tiene un ángulo de visión de 90° , diferente al oblicuo, el cual tiene un ángulo de visión de 180° , por lo que requiere cierta familiaridad para comprender las estructuras anatómicas circundantes; sin embargo, se pueden obtener imágenes similares que con la visión oblicua, doblando ligeramente la punta del endoscopio. Estas no son muy difíciles de interpretar para los ecoendoscopistas experimentados. (59)

La visión frontal tiene dos ventajas: eliminar la necesidad de cambiar los endoscopios cuando se necesita un endoscopio de visión frontal para la visualización endoscópica y la capacidad de inspeccionar áreas del lumen del TGI que no son fácilmente accesibles con la visión oblicua. (60)

En el estudio efectuado por Iwashita y colaboradores en 21 pacientes, no hubo diferencias entre la visualización o la calidad de imagen, excepto por una mejor visión del conducto hepático común con el USEVF. (61)

En el estudio retrospectivo de Larghi y colaboradores, publicado en el 2014, se evaluaron 121 pacientes con LSE. Estos fueron sometidos a la toma de biopsia con aguja usando el USEVF.

La obtención de muestra para el análisis histopatológico se logró con éxito en el 93,4% de los pacientes (113/121), con una sensibilidad del 92,8% y una especificidad del 100%; permitiendo realizar estudios inmunohistoquímicos para diferenciar las lesiones neoplásicas frente a las no neoplásicas en todos aquellos en los cuales se pudo obtener muestra. (60)

Al compararlo con otros estudios previos, el rendimiento fue superior y esto se atribuye a la salida frontal de la aguja que permite que se presione directamente contra la LSE y se maximice la fuerza aplicada, caso contrario a cuando se usa visión oblicua, en que la lesión se aleja a medida que se avanza la aguja. (60)

Matzuki y colaboradores publicaron en el 2015 un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego para comparar el rendimiento diagnóstico y la eficacia clínica entre el USE visión frontal *versus* visión oblicua en 41 pacientes.

En este estudio no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en el diagnóstico histológico, el cual fue de 80.5% (33/41) en visión frontal y 73.2% (30/41) en la oblicua.

Cabe destacar que el tamaño de la muestra del tejido obtenida fue superior y el tiempo de realización del procedimiento menor, con el ecoendoscopio de visión directa. (62)

En otro estudio se concluyó que el USEVF puede aumentar la facilidad de acceso a lesiones subepiteliales gastrointestinales en comparación con el de visión oblicua. (63)

En el estudio de Yamabe y colaboradores que se realizó a ocho pacientes con LSE menores de 10 mm, se tomaron biopsias con USE y visión frontal, utilizando un capuchón adherido y obteniendo muestras adecuadas de siete pacientes (87.5%). De estos, en seis (75%) correspondió a citología y en cuatro (50%), a inmunotinción; este procedimiento se considera seguro y que contribuiría al diagnóstico histológico en LSE pequeñas. (64)

2.3 Otras técnicas diagnósticas endosonográficas

Ultrasonido endoscópico mejorado con medio de contraste

Es una técnica nueva que se está utilizando para valorar, mediante el uso de medio de contraste, la microvasculatura de las LSE y, de esta forma, predecir la presencia de malignidad. (65)

Aunque los USE equipados con modos *Doppler* color y potencia pueden identificar un vaso grande, no pueden detectar aquellos con flujo lento o demostrar perfusión parenquimatosa. (65)

La mayoría de los transductores de ecoendoscopio tienen un ancho de banda de frecuencia limitado que produce una potencia acústica insuficiente para las imágenes armónicas con medios de contraste de primera generación, por ejemplo, el Levovist; sin embargo, los agentes de contraste estadounidenses de segunda generación como SonoVue (Bracco Imaging, Milán, Italia) y Sonazoid (Daiichi-Sankyo, Tokio, Japón) producen señales armónicas a potencias acústicas más bajas, adecuadas para obtener imágenes ultrasonográficas. (66)

En el estudio de Sakamoto se evaluaron 76 pacientes con LSE para predecir el riesgo de malignidad usando USE armónico mejorado con medio de contraste, un bolo IV de medio de contraste (15 μ /kg *Sonazoid*) y una valoración de las

estructuras vasculares en tiempo real; se identificaron dos patrones vasculares que son: tipo I, el cual presenta vasos regulares y realce homogéneo en las imágenes de perfusión y el tipo II, el cual presenta vasos irregulares y realce heterogéneo en las imágenes de perfusión.

La identificación de los vasos irregulares predijo malignidad de los GIST con una sensibilidad, especificidad y precisión del 100%, 63% y 83%, respectivamente; de esta forma, se concluye que la visualización de la vasculatura intratumoral puede predecir la malignidad de los GIST. (66)

Otros dos estudios describen las características de las LSE que fueron mejoradas con medio de contraste Sono Vue.

El estudio de Kannengiesser y colaboradores que valoró 17 LSE y correlacionó los patrones de perfusión con los resultados citológicos e histológicos logró determinar una sensibilidad y especificidad del 100% para la discriminación correcta entre GIST y LSE benignas.

El estudio de Fusaroli y colaboradores valoró valoraron 51 LSE; los GIST y los TNE casi siempre se hiperrealzaron (95% y 87%, respectivamente), mientras que el 78% de los leiomiomas y todos los lipomas se hiporealzaron; el lavado del agente de contraste fue predominantemente lento en los GIST y TNE y rápido en la mayoría de los lipomas y leiomiomas. (67, 68)

Los resultados de estos estudios indican que el USE mejorado con medio de contraste permite visualizar con éxito la microvasculatura de las LSE, esto puede ayudar en la caracterización de las lesiones subepiteliales y la predicción del potencial de malignidad de los GIST. (69)

Ultrasonido endoscópico con elastografía

La elastografía en tiempo real realizada durante la ecografía endoscópica (USE) es una técnica relativamente nueva que permite evaluar la rigidez tisular con la intención de caracterizar mejor las lesiones. (70)

Son nuevas técnicas ecográficas que permiten obtener imágenes no invasivas de las características mecánicas de los tejidos; la elastografía, por lo general, estudia la rigidez tisular y orienta el diagnóstico hacia diferentes entidades patológicas con base en los valores elastográficos. (70)

Actualmente se utilizan dos técnicas principales de elastografía. Una es la de tensión o semicuantitativa desarrollada por: Hitachi, GE, Philips, Siemens, Esaote, etc.; la otra es la elastografía de onda de corte o cuantitativa. De estas, la más conocida es el Fibroscan® (Echosens). (70)

En la modalidad semicuantitativa, se adquieren primero los datos correspondientes a la anatomía tisular antes de la deformación o compresión; posteriormente, se aplica una pequeña presión mediante un compresor externo (transductor ecográfico) o una función fisiológica (respiración) y se adquiere otro mapa de la anatomía tisular (poscompresión o deformación); el desplazamiento del tejido deformado se calcula mediante la comparación de estos dos mapas anatómicos y se refleja en un mapa de colores. (71)

La elastosonografía cuantitativa mide el desplazamiento del tejido, independientemente de la presión aplicada al enviar microimpulsos acústicos con niveles mínimos de energía hacia los diferentes tejidos; de esta manera, se crea un mapa tisular relativo al desplazamiento de las estructuras adyacentes. (71)

La técnica implica calcular la elasticidad del tejido dentro de un área analizada que luego se muestra como una superposición de color de la imagen en

tiempo real; el espectro de color completo de azul a rojo se utiliza para codificar el rango de elasticidad relativa dentro del área seleccionada para cada elastograma. (72)

En cuanto a la evaluación de las LSE con elastografía mediante USE, los lipomas en la elastografía, por lo general, son homogéneos y suaves, pero a veces también puede aparecer uno más rígido; en cuanto a las lesiones malignas, estas muestran un patrón heterogéneamente rígido. (73)

En el 2016, Tsuji y colaboradores efectuaron un estudio prospectivo de 25 pacientes diagnosticados con LSE y fueron evaluados mediante USE con elastografía, seguido de diagnóstico histopatológico. Se compararon las escalas elastográficas usando la clasificación de elasticidad de Giovannini con los hallazgos citológicos, con la finalidad de valorar la utilidad del procedimiento en la evaluación de LSE. (74)

Se registraron nueve pacientes con GIST. De estos, seis tenían un *score* de 4; tres un *score* de 5, 3 en pacientes con páncreas ectópico. De estos últimos, un paciente tenía *score* de 1 y dos, un *score* de 2 puntos.

De ocho pacientes con leiomioma, siete tenían un *score* de 2 puntos y uno, de 3 puntos. Un paciente con Schwannoma tenía un *score* de 4.

Esto indica que los GIST son tumores más duros, lo que permite diferenciarlos, esto es importante, ya que tienen mayor potencial de malignidad. (74)

Lo anterior permitiría seguir más de cerca a pacientes de alto riesgo de tromboembolismo pulmonar sin necesidad de biopsia para evitar suspender la anticoagulación, permitiendo hacer un seguimiento más estricto de aquellos tumores, aunque el diámetro sea pequeño. (74)

CAPÍTULO 3.

MÉTODOS PARA OBTENER MUESTRAS CITOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS

Las características ecográficas por sí solas en ocasiones pueden ser adecuadas para orientar las decisiones de manejo; sin embargo, a veces es necesario, justificada la toma de biopsia, ya sea al momento del abordaje inicial o en algún otro durante el seguimiento endoscópico. (75)

Debido a que las LSE generalmente se localizan más profundo en la capa epitelial y con mayor frecuencia se originan en la submucosa o en la muscular propia, la adquisición de tejido se puede convertir en un desafío. (1)

Se han descrito diversas técnicas para facilitar el diagnóstico de estas lesiones; entre ellas tenemos: biopsia con pinza estándar o jumbo, técnicas de destechado, biopsia sobre biopsia, ligadura endoscópica, aspiración con aguja fina, *trucut* e incisión única con aguja cuchilla (SINK); también existen otras técnicas tales como: la resección endoscópica mucosa (EMR), disección endoscópica submucosa (ESD), tunelización endoscópica con resección submucosa (STER) y la cirugía; estas últimas forman del arsenal terapéutico. (1)

Las muestras obtenidas de tejido mediante las técnicas mencionadas se pueden evaluar para histología, citología e inmunohistoquímica (IHC).

A pesar de que la citología que se realiza con pocas células de tejido aumenta el rendimiento diagnóstico, también puede producir falsos negativos.

El advenimiento de IHC ha permitido mejorar la capacidad diagnóstica de las muestras tomadas endoscópicamente para tumores mesenquimales; para que esta técnica sea efectiva, se requiere obtener una cantidad significativa de tejido. Esta toma de tejido debe ser mayor que la cantidad que se requiere normalmente para realizar la citología. (75)

3.1 Biopsia con pinza estándar (técnica biopsia sobre biopsia)

La toma de biopsias con pinzas de tamaño convencional se ha utilizado tradicionalmente como procedimiento diagnóstico de primera línea en las LSE; sin embargo, con este procedimiento usualmente puede que no se logre el diagnóstico, debido a su capacidad limitada de penetración que permita alcanzar la lesión. Con este procedimiento, menos de la tercera parte de las biopsias logran conseguir una cantidad significativa de submucosa. (76)

En relación con lo mencionado, para aumentar el rendimiento diagnóstico se puede emplear la técnica de biopsia sobre biopsia, con pinzas jumbo o de tamaño estándar; en esta técnica se pasa varias veces la pinza en el canal de trabajo, dirigiendo cada mordida directamente sobre la mordida anterior e intentando alcanzar la lesión. (77)

En el estudio efectuado por Ji y colaboradores en el 2009, se puso a prueba la técnica biopsia sobre biopsia, utilizando una pinza de tamaño convencional en 37 pacientes con lesiones subepiteliales. Esta no parecía hipervasculada ni se observaba el epitelio engrosado.

Se obtuvieron muestras diagnósticas usando la técnica de biopsia sobre biopsia en 14 de 37 lesiones para un total del 38%; es importante destacar que cinco pacientes presentaron complicaciones de sangrado fácilmente controlable. (77)

En otro estudio efectuado por Buscaglia y colaboradores, publicado en el 2012, se evaluó esta misma técnica, pero en esta ocasión, utilizando pinza jumbo; se analizaron 129 pacientes y se obtuvo una muestra diagnóstica en 76 de los 129 pacientes, siendo así un 58,9% del total de la población en estudio, lográndose un mayor rendimiento diagnóstico en aquellas lesiones originadas en la tercera capa *versus* las de la cuarta capa del TGI.

En este estudio, 55 pacientes que equivalen al 34,9% del total en análisis presentaron sangrado clínicamente significativo; esta complicación requirió tratamiento de hemostasia.

De acuerdo con el estudio realizado, se concluyó que la técnica empleada biopsia sobre biopsia utilizando pinza jumbo es sumamente útil para el diagnóstico, pero el riesgo de sangrado es significativo. (78)

Se realizaron otros estudios con poblaciones más pequeñas; el primero fue efectuado por Hunt y colaboradores y alcanzó un rendimiento diagnóstico con la utilización de pinzas jumbo en 15 de 36 pacientes, lo cual corresponde al 42% de la población en estudio. El estudio fue efectuado por Cantor en cuatro de 23 pacientes; lo que equivale a un 17% de la población analizada. (79,80)

En relación con los estudios mencionados en los cuales se utilizó la técnica biopsia sobre biopsia, se concluye que hubo un rendimiento diagnóstico que oscila entre un 17% y un 59%.

3.2 Biopsia con técnica de destechamiento (*unroofing*)

Tomando en cuenta el bajo rendimiento diagnóstico de la técnica de biopsia sobre biopsia con pinza convencional, con la finalidad de obtener mejores muestras, la técnica de destechamiento requiere crear un defecto mucoso de mayor tamaño en la mucosa que se encuentra sobre la LSE; lo anterior, con el propósito de obtener acceso directo a ella para adquirir tejido.

Komanduri realizó un estudio en el cual puso en práctica esta técnica mediante la utilización de pinzas de biopsia jumbo, con la cual se creó un defecto de tamaño adecuado entre los 2 o 3 mm de diámetro que, después de la eliminación de la mucosa, permitió la visualización de la LSE y la toma de biopsia. En 72 pacientes se aplicó esta técnica, obteniéndose tejido que permitió el

diagnóstico sin complicaciones significativas en un 92% de la población en estudio. (81)

Una variante de esta técnica fue efectuada por Lee y colaboradores entre el 2007 y 2009. En ese caso, fueron 16 pacientes con LSE hipoecoicas menores de 3cm y originadas de la muscular de la mucosa.

Primeramente, se les realizó una resección de la mucosa con asa eléctrica para exponer el tumor y, luego, una resección parcial del tumor, también con asa eléctrica, dando como resultado un rendimiento diagnóstico en 15 de los 16 casos. Ello representa un 93,7% del total. El sangrado postprocedimiento se presentó en el 56% de los casos y fue controlado con argón plasma. (82)

Recientemente, Dolak y colaboradores pusieron en práctica la misma técnica, pero en tumores subepiteliales pequeños gástricos, con la finalidad de valorar rendimiento diagnóstico, seguridad y evolución. Se analizaron 14 pacientes con LSE. De estos, a nueve se les aplicó la técnica con resección parcial del tumor con fines diagnósticos. A los restantes pacientes se les realizó resección parcial del tumor con intención terapéutica, debido a que estaban generando sangrados digestivos. (83)

Con esta técnica, se obtuvo muestra con éxito en 13 pacientes para el análisis histológico, en ocho casos se diagnosticaron como GIST y, en uno, no se obtuvo muestra para análisis; lo interesante de este estudio es que se les dio seguimiento por ocho meses y seis de los ocho casos de GIST tuvieron regresión completa del tumor. Aunque no es una opción terapéutica, podría ser una opción valiosa para tratar los eventos adversos locales en pacientes no aptos para cirugía. (83)

Estas técnicas en las que se realiza resección parcial de la lesión permiten obtener una adecuada muestra y un buen rendimiento diagnóstico, el cual generalmente supera el 90%.

3.3 Biopsia mediante incisión única con aguja cuchilla (SINK)

Al aplicar esta técnica conocida como SINK, la mucosa que se encuentra sobre la LSE se abre con una incisión única lineal usando un cuchillo de aguja estándar y se obtienen muestras de tejido al pasar las pinzas de biopsia convencionales a través de la abertura y llegando a la profundidad de la lesión (ver Figura 9). (84)

Esta técnica inicialmente fue descrita por Serna-Higuera y colaboradores en el 2011, mediante un estudio retrospectivo, en el cual a 14 pacientes se les había intentado tomar biopsia con pinzas; sin embargo, fue una toma de muestra fallida.

Posteriormente, se tomó la biopsia utilizando la técnica SINK, la cual proporcionó muestras de tejido suficientes para el diagnóstico histológico definitivo en 13 de 14 de los casos, dando como resultado un rendimiento diagnóstico del 92,8%. (85)

Se documentaron ocho tumores GIST. En siete de los ellos, el tamaño de las muestras permitió el análisis inmunohistoquímico; en cinco casos, se logró evaluar el potencial maligno mediante la determinación del índice mitótico.

Se concluye que el SINK parece ser una técnica fácil, segura y efectiva para determinar el diagnóstico patológico definitivo, evaluar el potencial maligno y planificar el manejo de las LSE, lo cual podría ser una alternativa confiable a la aspiración con aguja fina convencional proporcionando muestras más grandes que mejoran el rendimiento histológico.

Este estudio tenía la limitante de haber sido efectuado en un único centro y tener una muestra de casos pequeña. (85)

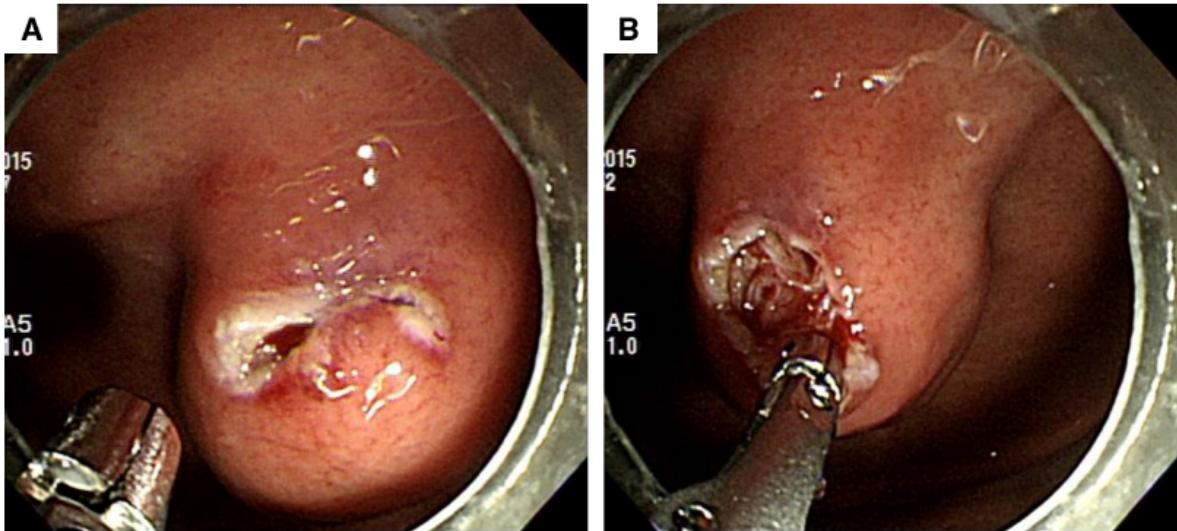


Figura 9. *Biopsia mediante técnica de incisión única con aguja cuchilla (SINK); A) Incisión lineal efectuada sobre la mucosa que recubre la LSE, B) Introducción de la pinza a través de la incisión tomando múltiples biopsias.* (86)

En el 2016, Kim y colaboradores también realizaron otro estudio similar para evaluar la eficacia de la técnica SINK. En este caso, la muestra fue un poco más grande, ya que contaban con 31 pacientes.

Lograron alcanzar un rendimiento diagnóstico del 87%; un intervalo de confianza (IC del 95%: 75-100%) y una precisión diagnóstica del 89% (IC del 95%: 74-105%).

La sensibilidad del método SINK para identificar GIST fue del 83% (IC del 95%: 52-98%); la especificidad fue del 100% (IC del 95%: 59-100%); el valor predictivo positivo fue del 100% (IC del 95%: 69-100%) y el negativo, del 78% (IC del 95%: 40-97%); no hubo eventos adversos relacionados con el procedimiento durante ni después de éste. (86)

El último estudio en que se evalúa esta técnica fue publicado en el 2017 por Shimamura y colaboradores. En este caso, 49 pacientes con LSE fueron sometidos a la técnica SINK.

Se logró obtener una muestra suficiente para un diagnóstico patológico definitivo en 42 de los pacientes, lo cual equivale al 86% del total en estudio y en un 91% de ellos, se obtuvo una muestra suficiente para realizar inmunohistoquímica, cuando se consideró clínicamente necesario. Cabe destacar que en este estudio no se presentaron complicaciones. (87)

La técnica de SINK obtuvo rendimientos diagnósticos superiores al 86% con la salvedad de que la tasa de complicaciones fue prácticamente nula.

3.4 Ligadura de lesión con técnica de destechamiento y toma de biopsia (SLUB)

Otro método descrito menos documentado en la toma de biopsia es la succión con liga y destechamiento (SLUB) (ver Figura 10).

En esta técnica, Binmoeller y colaboradores utilizaron endoloops despredibles de 20mm a través de un endoscopio con capuchón; la técnica comprendía (88):

1. Succionar para introducir la LSE en el capuchón.
2. Ligar por debajo de la LSE y confirmar esto repitiendo el USE.
3. Disección de la mucosa que recubre la LSE con un cuchillo de aguja.
4. Toma de muestras del tumor expuesto.

Este estudio se realizó en 24 pacientes, siendo exitoso el procedimiento en todos; el tamaño promedio de las lesiones fue de 10 mm (rango de 6-15mm).

En la endoscopia y USE de seguimiento, 13 pacientes lograron una buena cicatrización sin tumor residual, incluyendo a nueve en los cuales se documentaron lesiones premalignas; la ligadura combinada con la toma de biopsia después de la incisión parece conducir a la ablación completa por isquemia y enucleación tumoral. (88)

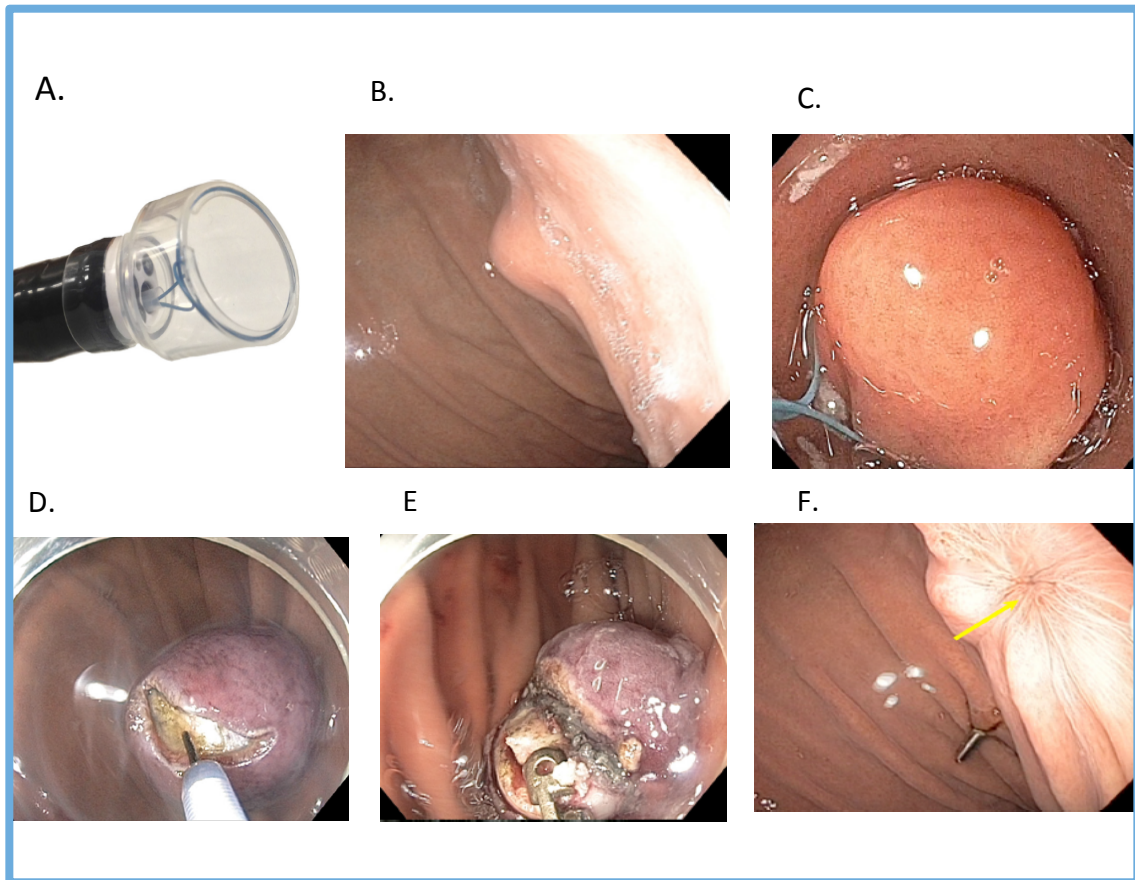


Figura 10. Técnica de SLUB. A) Loop precargado de 20mm, B) Visualización de la LSE, C) Ligadura de LSE, D) Incisión en la mucosa de la LSE, E) Toma de biopsia con pinza, F) Cicatriz en endoscopia control. (88)

3.5 Biopsia mediante tunelización

Otros métodos menos reproducidos, como la biopsia posterior a la realización de un *flap*, con una muestra en bloque (ver Figura 11), fueron aplicados por Kobara y colaboradores, obteniendo un diagnóstico histológico en los ocho pacientes evaluados. (89)

Kobara y colaboradores publicaron otro estudio prospectivo, pero no aleatorizado, en el cual se evaluaron comparativamente dos grupos de 43. Se realizó primero biopsia con aguja fina y, posteriormente, mediante tunelización.

El rendimiento diagnóstico fue mayor con el método de tunelización *versus* biopsia con aguja (100% contra 34.8%; $P < 0.0001$), el tiempo de realización del procedimiento fue mayor con la tunelización que en la biopsia con aguja (37 minutos *versus* 18 minutos; $P < 0.0001$). En el estudio no ocurrieron complicaciones. (90)

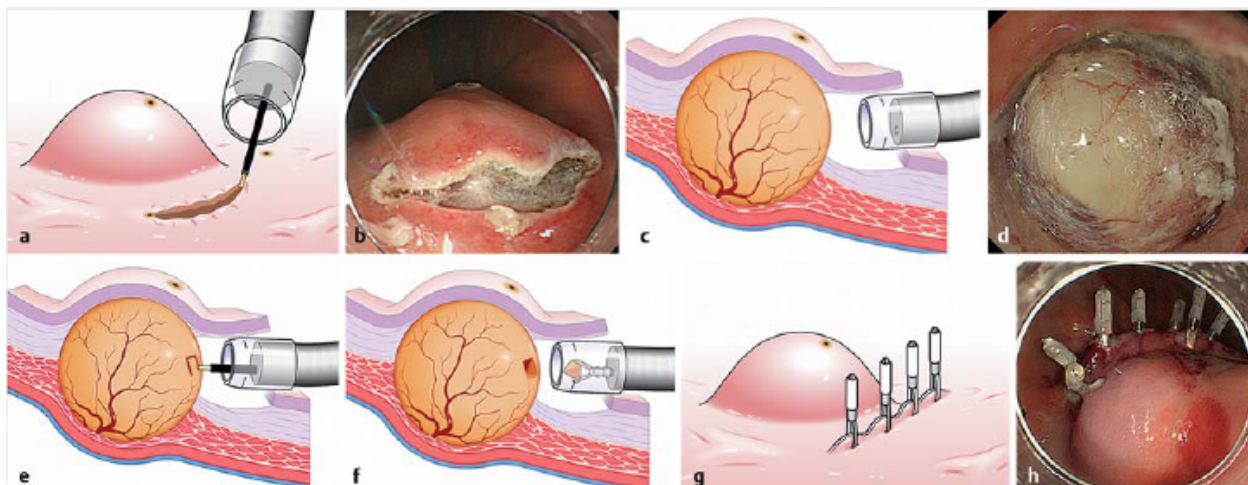


Figura 11. *Biopsia mediante tunelización. A y B: Realización de incisión de al menos 10mm, C y D: Endoscopia submucosa debajo del flap mucoso, E y F: toma de biopsia mediante cuchillo aguja, G y H: cierre del flap con hemoclips.* (90)

3.6 Toma de tejido guiada por ultrasonido

La toma de tejido guiado por ultrasonido se puede realizar mediante aspiración con aguja fina (BAAF) y biopsia con trucut. (91)

Las diferencias en el diseño de la punta de la aguja son la principal característica distintiva entre estos métodos; sin embargo, las técnicas de procedimiento son similares; una técnica ideal de toma de tejido guiada por US optimiza la seguridad y la precisión del diagnóstico, la precisión diagnóstica para malignidad se ha definido típicamente por el diagnóstico citológico. (92)

Cuando se identifica una lesión diana el endosonografista debe determinar qué porción de la lesión es óptima para el muestreo con la finalidad de lograr la precisión diagnóstica más alta; así como debe buscar la mejor posición del endoscopio para tomar la muestra y la trayectoria de la aguja para evitar estructuras vasculares. (92)

Posteriormente se debe elegir un tamaño de aguja ya sea calibre 25, 22, 20 o 19, elegir el tipo de aguja la cual puede ser *Fina* o *trucut*, así como también debe definir la técnica de utilización de la aguja tomando en cuenta múltiples variables tales como: colocación del estilete, manipulación de la aguja en la lesión, el grado de succión aplicada, y determinar si se usará una evaluación citológica rápida en el sitio (ECR). (92)

Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

Es el método más común y estudiado para la toma de muestras de LSE; este permite la confirmación citológica y, en combinación con la inmunohistoquímica, ayuda a diferenciar varios tipos de tumores subepiteliales.

Numerosas variables afectan el rendimiento diagnóstico general de esta modalidad de adquisición de tejido, tales como: factores del paciente, como el tamaño y la ubicación de la masa, la experiencia del endosonografista, la presencia de un citopatólogo o citotécnico en el sitio y factores técnicos, tales como la aplicación de succión, uso del estilete, número de pases y calibre de aguja. (75)

El estudio prospectivo publicado en el 2010 por Mekky y colaboradores incluía a 141 pacientes evaluados. Este fue realizado entre enero del 2000 y diciembre del 2008. Si se documentaba tumor con células fusiformes, se realizaba tinción inmunohistoquímica con anticuerpo c-KIT, CD34, actina y S-100. (93)

Con base en la calidad de la muestra y si se lograba establecer un diagnóstico histológico, los resultados se clasificaban en: diagnóstico, sugestivo y no diagnóstico. (93)

Del total de casos, los resultados mostraron ser 43.3% diagnósticos, 39% sugestivos y no diagnósticos en el 17.7% de los casos; se obtuvieron muestras adecuadas en el 83% de ellos. (93)

La realización de BAAF tuvo una precisión del 95.6% para el diagnóstico final (IC 95%, 87.5% -99%) y del 94.2% para diferenciar lesiones potencialmente malignas (IC 95%, 85.6% -98.1%); la limitante del estudio radica en que incluyó principalmente LSE de alto riesgo ya referidas para cirugía. Se encontró que 76,8% de las lesiones eran malignas. (93)

En otro estudio efectuado por Akahoshi y colaboradores, se realizó BAAF, pero en LSE gástricas menores de 2 cm para evaluar su eficacia. Se obtuvo una eficacia diagnóstica del 73% (66/90 casos) y 47 lesiones malignas predominantemente GIST; 19 lesiones, que representaban el 21% de la población

en estudio, eran benignas, entre ellas leiomiomas y 24 lesiones (27%) indeterminadas.

De la totalidad de los GIST documentados, 44 fueron resecados quirúrgicamente; de estos, el 23% fueron de riesgo moderado y el 77%, de muy bajo riesgo. (94)

Otro estudio efectuado por Eckard y colaboradores tuvo una eficacia diagnóstica de 42%; sin embargo, en este se utilizó aguja 19 G, de la cual se ha visto que tiene limitaciones en el paso a través del endoscopio, lo que limita la toma de biopsia. (95)

Hoda y colaboradores publicaron otro estudio en el 2009. A 112 pacientes con lesiones sospechosas de GIST (hipoecoicas localizadas en la cuarta capa de la pared gastrointestinal) se les realizó BAAF; se obtuvo el diagnóstico en 61.6% de los casos y mostró una neoplasia de células fusiformes ("sospechoso") en otro 22.3%, para un rendimiento diagnóstico del 83,9%. (96)

Otros estudios más pequeños han mostrado una eficacia diagnóstica que va desde el 46% hasta el 98% en el uso del BAAF. (97,98)

En el estudio citado efectuado por Larghi y colaboradores, se realizó BAAF, pero usando USEVF; así, se obtuvieron excelentes resultados. (60)

En cuanto a las complicaciones secundarias a la realización de BAAF, fueron analizadas por Hamada y colaboradores, revisando los registros de 1135 pacientes a los cuales se les realizó el procedimiento en la exploración de LSE.

Cabe destacar que solamente un paciente falleció en los primeros 30 días del procedimiento (0,01%) con muerte no relacionada con perforación ni sangrado; en otros cinco pacientes, lo cual representa el 0,44%, ocurrió sangrado digestivo

ameritando transfusión de glóbulos rojos empacados o tratamiento endoscópico; en este estudio no se reportaron perforaciones intestinales. (99)

La BAAF tiene sus limitaciones, ya que los aspirados consisten principalmente en materiales celulares, por lo tanto, las muestras no siempre están disponibles para evaluar detalles de la arquitectura o realizar análisis inmunohistoquímicos; además, su utilidad ha sido influenciada por varios factores como: la presencia de citopatólogos en el sitio, el número de pases, el uso de un estilete o succión durante la FNA y las técnicas especiales para obtener especímenes de mejor calidad. (100)

Biopsia trucut guiada por USE

La mayor preocupación al realizar un BAAF es no lograr el diagnóstico en el procedimiento; esto desencadena mayores costos relacionados, ya que se deben repetir los procedimientos, realizar métodos de biopsia alternativos y esto, además, genera angustia, ya que obtendrá un diagnóstico tardío de una lesión potencialmente maligna. (101)

Debido a lo anterior, se plantea como alternativa la realización de biopsia *trucut* ya sea como primera herramienta o como técnica de rescate cuando el BAAF no consiga adecuadas muestras de tejido; estas biopsias *core* o núcleo son fundamentales para lograr un diagnóstico preciso y permiten no solo la realización de citología, sino también un análisis más completo. (101)

Proporcionan muestras de tejido de núcleo más grandes que preservan la arquitectura y permiten el examen histológico con inmunohistoquímica, el cual es especialmente útil en ciertos tumores, como linfomas y del estroma gastrointestinal (GIST). (100)

A pesar de que se ha dado el desarrollo relativamente reciente y la mejora continua de estas agujas, hay menos información para evaluar su eficacia. (75)

Rejeski y Mishra evaluaron la información de 10 estudios internacionales heterogéneos desde el 2009 hasta el 2016, para un total de 458 procedimientos efectuados con la finalidad de evaluar LSE. Se observó una eficacia diagnóstica entre el 47% y el 86%, para una eficacia general del 71,6%; sin embargo, estos estudios tienen muchas variables y no hay una estandarización de los procedimientos. (75)

Un estudio comparativo que evaluó la eficacia de la biopsia *trucut* (19G) *versus* BAAF (22G) fue efectuado por Na y colaboradores; en este, se analizó la información de 152 pacientes, a 90 de ellos se les realizó biopsia *trucut* y a 60, BAAF.

La eficacia diagnóstica fue superior con *trucut* frente a BAAF (77.8% vs. 38.7%, $p < 0.001$); aquella diagnosticó con precisión el 90.9% de los GIST y el 81.1% de las LSE no GIST, mientras que la BAAF lo hizo con el 68.8% de los GIST y el 14.3% de las otras LSE. Se reportaron 3,3% de eventos adversos, los cuales se resolvieron en las primeras 24 horas. (100)

El metaanálisis efectuado por Zhang y colaboradores en el 2015 analiza 17 estudios para un total de 978 procedimientos de obtención de muestras guiadas por ultrasonido (incluidas BAAF y *trucut*, y diferentes tamaños de aguja).

La tasa de diagnóstico combinada de la toma de muestras guiadas con USE para LSE del TGI superior fue del 59,9% (54,8-64,7%).

El metaanálisis no mostró evidencia de que la elección del tipo de aguja utilizada (*trucut* o fina) tuviera impacto en el diagnóstico final; tampoco su tamaño influyó en los resultados, la tasa de complicaciones reportadas fue del 0,3%. (102)

Un estudio reciente multicéntrico efectuado por DiMaio y colaboradores evaluó los resultados obtenidos con una nueva aguja para biopsia *core* (SharkCore) con una eficacia diagnóstica del 87% (13/15 casos). Se usaron agujas de 22G y 25G, lográndose un mayor diagnóstico patológico con las 22G; sin embargo, la eficacia diagnóstica fue similar. (101)

En cuanto al impacto de la toma de biopsia mediante *trucut*, este fue analizado en un estudio en el que se determinó una serie retrospectiva de 65 pacientes con LSE gástricas ≥ 2 cm. (103)

Se obtuvo una muestra adecuada para el diagnóstico en 37 pacientes (57%) con una aguja Trucut 19 G; debido a que se logró modificar con exactitud el diagnóstico esto cambió el plan de manejo original basado en información clínica en 18 pacientes (28%). Estos cambios de manejo incluyeron: evitar la resección innecesaria (7 LSE benignos ≥ 3 cm de diámetro), agendar programación para tratamiento definitivo (6 GIST y 1 tumor carcinoide) y se logró modificar el tipo de cirugía (3 GIST y 1 carcinoma). (103)

Aunque el *trucut* es más preciso que el BAAF para el diagnóstico de tumores mesenquimatosos, la rigidez de su calibre 19 G y la fricción mecánica producido por el torque del ecoendoscopio limitan su uso para la toma de biopsias de LSE ubicadas en el antro gástrico y en el duodeno; por lo tanto, es necesario establecer una aguja que facilite una adecuada biopsia *core* con una mejor maniobrabilidad. (104)

Recientemente, para la toma de biopsia *trucut* se introdujo una aguja con tecnología de bisel inverso conocida como ProCore (ver Figura 12).

El estudio prospectivo de Kim y colaboradores comparó la biopsia *trucut* efectuada con esta aguja ProCore de 22G versus BAAF, usando aguja de 22 G;

se compararon las técnicas en 22 pacientes. A 10 se les realizó BAAF y a 12, *trucut*.

El grupo al cual se les realizó *trucut* necesitó menos pases de la aguja (2 *versus* 4p = 0,025); también se logró una mayor tasa de rendimiento diagnóstico, el cual fue 75% *versus* 20%, p = 0.010. Cabe mencionar que con el uso del *trucut* no se presentaron dificultades técnicas. (104)

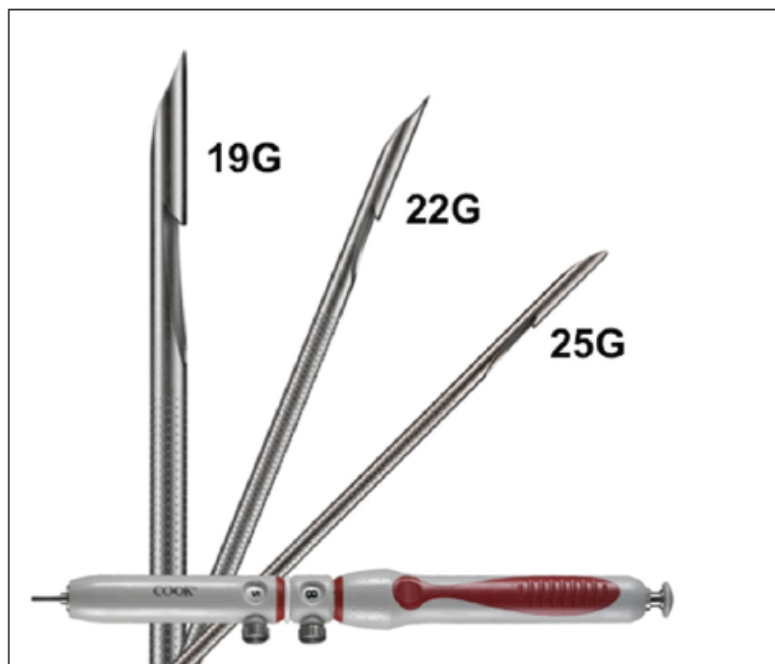


Figura 12. Aguja ProCore de diversos tamaños.

Otro estudio prospectivo comparó BAAF y *trucut*; se realizaron ambos procedimientos a 70 lesiones únicas, las cuales medían entre 6mm y 220mm; la sensibilidad diagnóstica para malignidad y la precisión global fueron mayores en la biopsia por *trucut* que en el BAAF, siendo este 90% frente a 52% para la sensibilidad diagnóstica y 83% frente a 49% para la precisión global; en ambos casos, se utilizó una p < 0.001). (105)

3.7 Otras consideraciones en la toma de biopsia guiada por USE

Tamaño de la aguja

Las agujas más grandes, las 19G, pueden adquirir más tejido, pero la biopsia en algunos lugares como en el estómago proximal o en el duodeno pueden generar dificultades técnicas y no lograr pasar por el canal de trabajo; lo anterior, debido al tamaño de la aguja y a la posición del endoscopio.

Las lesiones móviles pequeñas pueden ser más fáciles de penetrar con agujas de 25G o 22G; sin embargo, según el metaanálisis efectuado por Zhang, no representa diferencia significativa. (1, 102)

Estilete y succión

Se cree que el uso de un estilete durante la inserción de la aguja para la toma de biopsias evita la contaminación y obstrucción de su lumen a medida que pasa a través de las paredes del tejido GI en el camino hacia la lesión objetivo; esto, a su vez, puede aumentar la capacidad de la aguja para aspirar tejido de la lesión y, de esta forma, mejorar la calidad de las muestras obtenidas para el análisis. (13)

Un método para usar el estilete consiste en retirarlo ligeramente de la aguja para afilar la punta con la finalidad de permitir el paso a través del tracto gastrointestinal hacia la lesión; cuando la aguja está completamente en la lesión objetivo, se empuja el estilete para despejar la punta de aquella de cualquier residuo; posteriormente, el estilete necesita ser retirado para obtener la muestra de tejido y se debe reinsertar entre pases posteriores.

Este método aumenta el tiempo total del procedimiento y no se ha demostrado que el uso del estilete aumente el rendimiento diagnóstico ni mejore la calidad de la muestra de citología que se obtiene. (13)

Wani y colaboradores evaluaron el uso del estilete en la biopsia de lesiones sólidas incluyendo las LSE; no se logró encontrar diferencias en la eficacia diagnóstica ni en la calidad de las muestras. (106)

Cuando la aguja ya está precargada con un estilete, es aceptable que la primera pasada se realice sin haber retirado aquel; sin embargo, se puede quitar para las punciones posteriores. (107)

En cuanto a la succión durante la aspiración, también es un procedimiento controvertido, ya que, aunque teóricamente se puede aumentar el tamaño de la muestra, la dilución con la sangre puede disminuir el rendimiento diagnóstico. (13)

Técnicas de toma de biopsia con aguja

Se han descrito varias técnicas con el objetivo de aumentar la eficacia del procedimiento mediante BAAF; de estas, la más comúnmente practicada es la de "abanico". (107)

Técnica de abanico: debido a que el centro de un tumor suele ser más necrótico que la periferia, cuando se toma una biopsia de esta zona, es más probable que no se logre obtener el tejido viable; debido a lo anterior, se recomienda realizar aspiración en la periferia o en múltiples áreas, con la finalidad de mejorar la precisión diagnóstica.

En la técnica de abanico con BAAF, la aguja se coloca en cuatro áreas diferentes dentro de una masa y luego se mueve hacia adelante y hacia atrás varias veces en cada una para obtener tejido, lo anterior, moviendo el elevador hacia arriba y hacia abajo. (107)

Técnica capilar: En esta técnica, a medida que se realizan las punciones, el estilete se retrae lentamente. Se ha postulado que esta maniobra crea una succión negativa que permite una mayor aspiración de tejido. (107)

Técnica de aspiración en húmedo: en esta técnica, la columna de aire en el lumen de la aguja se reemplaza con solución salina y se aplica succión, con la finalidad de obtener una muestra de tejido de mejor calidad. (107)

Sin embargo, no hay información con respecto a cuál técnica de las mencionadas es superior o si utilizar alguna de ellas aumentará la eficacia diagnóstica en la toma de biopsia de las LSE.

Evaluación rápida por patólogo

La mayoría de los endosonografistas favorecen el envío de las muestras directamente a patología sin la necesidad de un patólogo *in situ*; no hay información suficiente para recomendar esta práctica. (92)

Según el estudio efectuado por Keswani y colaboradores en el 2014, la presencia de un patólogo *in situ* para evaluar las muestras únicamente aumentaba la duración del procedimiento, pero no la eficacia diagnóstica. (108)

Sin embargo, la ESGE acepta que es una técnica confiable y un procedimiento que ayuda a reducir el número de diagnósticos errados; además, reduce los costos, al evitar repetir el procedimiento por muestras inadecuadas. (109)

CAPÍTULO 4

TÉCNICAS DE MANEJO ENDOSCÓPICO DE LSE

El tratamiento estándar para el manejo de las LSE malignas sigue siendo la cirugía; sin embargo, ante la inclusión de nuevas técnicas avanzadas de resección y cierre, se ha logrado avanzar de realizar únicamente resecciones mucosas y submucosas hacia procesos más complejos como las resecciones intramurales y transmurales.

La resección de LSE que se originan de capas profundas de la pared del TGI requiere de métodos endoscópicos avanzados y siempre alberga riesgo de perforación.

El papel del USE es importante para determinar la técnica de resección por utilizar, ya que permite valorar los siguientes parámetros:

1. Tamaño tumoral: a mayor tamaño, la resección endoscópica generalmente se vuelve más exigente y puede requerir técnicas de resección avanzadas. Realizar la extracción en bloque de tumores > 3 cm puede ser difícil.
2. Capa de origen: la determinación exacta de la capa de origen o el grado de infiltración tumoral en la pared GI es obligatoria para seleccionar la modalidad de resección. A mayor profundidad de la lesión, hay más riesgo de perforación, por ejemplo como ocurre con los tumores de la muscular propia. El USE puede además indicar el grado de infiltración tumoral, así como indicar si la conexión del tumor es amplia o estrecha (ver Figura 3).
3. Patrón de crecimiento: los tumores con crecimiento intraluminal generalmente son adecuados para la resección endoscópica y aquellos con crecimiento extraluminal predominante pueden requerir terapia quirúrgica.

(110)

4.1 Resección endoscópica submucosa (ESMR)

Las técnicas endoscópicas para extirpar LSE en la submucosa incluyen ESMR tradicional con asa o abordajes más nuevos usando un capuchón transparente (ESMR-C) o, bien, asistida con ligadura (ESMR-L), la cual se utiliza con mayor frecuencia para LSE pequeñas (<2 cm). (17)

Se puede realizar resección con asa convencional para aquellos tumores subepiteliales sésiles o pediculados de 1cm a 2 cm; lo anterior es respaldado por los estudios publicados por Kawamoto y Kojima en 1997 y 1999, respectivamente. El primero comprendía 45 pacientes en los cuales se resecaron con asa las lesiones sin complicaciones y en el segundo, hubo una tasa de sangrado del 9%. (111,112)

Wehrmann y colaboradores demostraron una resección exitosa de LSE esofágicas de 13 mm y de menor tamaño con la técnica asistida con ligadura endoscópica (ESM-L) previo a la resección con asa.

En 11 pacientes primero se colocó ligadura sobre la lesión y posteriormente se resecó, en siete pacientes se elevó la lesión y luego se resecó y, en los últimos dos, se resecó la lesión con capuchón. (113)

Lee y colaboradores utilizaron esta técnica en el 2011 para 25 pacientes con LSE no mayores de 13mm; a estos se les realizó una resección submucosa asistida con capuchón previo ligadura; dando como resultado una tasa de resección en bloque del 100%. (114)

La resección submucosa asistida por capuchón utiliza una trampa en forma de media luna, la cual se coloca en el borde distal de un capuchón transparente; la lesión generalmente se levanta con una combinación de epinefrina diluida (1: 100.000) en una solución salina mezclada con colorante índigo-carmín. La lesión

levantada es succionada hacia el capuchón creando un pseudopólipo, el cual es capturado al cerrar el asa y resecado con electrocauterio.

Esta técnica puede eliminar lesiones pequeñas por completo en el 87% de los casos y tiene un alto rendimiento diagnóstico del 95%; sin embargo, se asocia con un riesgo de sangrado del 5%. (115)

4.2 Disección endoscópica submucosa (ESD)

La disección submucosa endoscópica (ESD) es una técnica establecida para la resección de neoplasias gástricas o colorrectales, después de la incisión circunferencial de la mucosa, la disección paso a paso de las fibras submucosas y musculares con diferentes cuchillas electroquirúrgicas permite una resección en bloque precisa de los tumores; la técnica se ha utilizado para la resección de LSE originada desde la muscular propia (ver Figura 13). (110)

En ese contexto, esta técnica también se ha denominado "disección muscular endoscópica", "enucleación endoscópica" o "excavación submucosa endoscópica". (110)

En el estudio publicado por He y colaboradores en el 2013 se utilizaron 144 casos de LSE originadas en la muscular propia las cuales fueron tratadas con esta técnica; el tamaño promedio de los tumores determinado por ultrasonido endoscópico (USE) fue de 15.14 ± 9.70 mm (rango 3-50 mm).

Se logró resección completa en bloque en 134 de los 145 tumores para una tasa de resección completa del 92,41%, ocurrió perforación en 21 pacientes (14,48%), la cual fue reparada con *clips* y bandas de *nylon* y se presentó sangrado transprocedimiento en siete pacientes (4,83%). Este se corrigió con argón plasma y coagulación con pinza. No se detectaron recurrencias tumorales ni metástasis.

Así, se concluye que es un procedimiento seguro y efectivo para lesiones que no excedan los 5 cm. (116)

En el estudio efectuado por Li y colaboradores que se enfocaba principalmente en LSE de la unión gastroesofágica, se estudió ese grupo debido a que las cirugías abiertas que implican resección del cardias tienen una alta morbilidad y mortalidad, así como una disminución importante de la calidad de vida.

Este estudio comprendía 143 pacientes con LSE de la muscular propia a los cuales se les realizó ESD; las LSE medían en promedio 7.6 mm (rango 5 - 50 mm), la tasa de resección en bloque fue del 94,4% (135/143). Todas las resecciones en bloque mostraron márgenes laterales y profundos libres incluyendo 20 GIST.

Dentro de las complicaciones se produjeron: perforación en seis pacientes para un 4,2% (6/143), a los cuales se aplicaron *clips* metálicos para cerrar el defecto; cuatro neumoperitoneos y dos neumotorax que se resolvieron sin manejo quirúrgico. Se realizó un seguimiento a dos años y los casos no presentaron recurrencia local ni metástasis. (117)

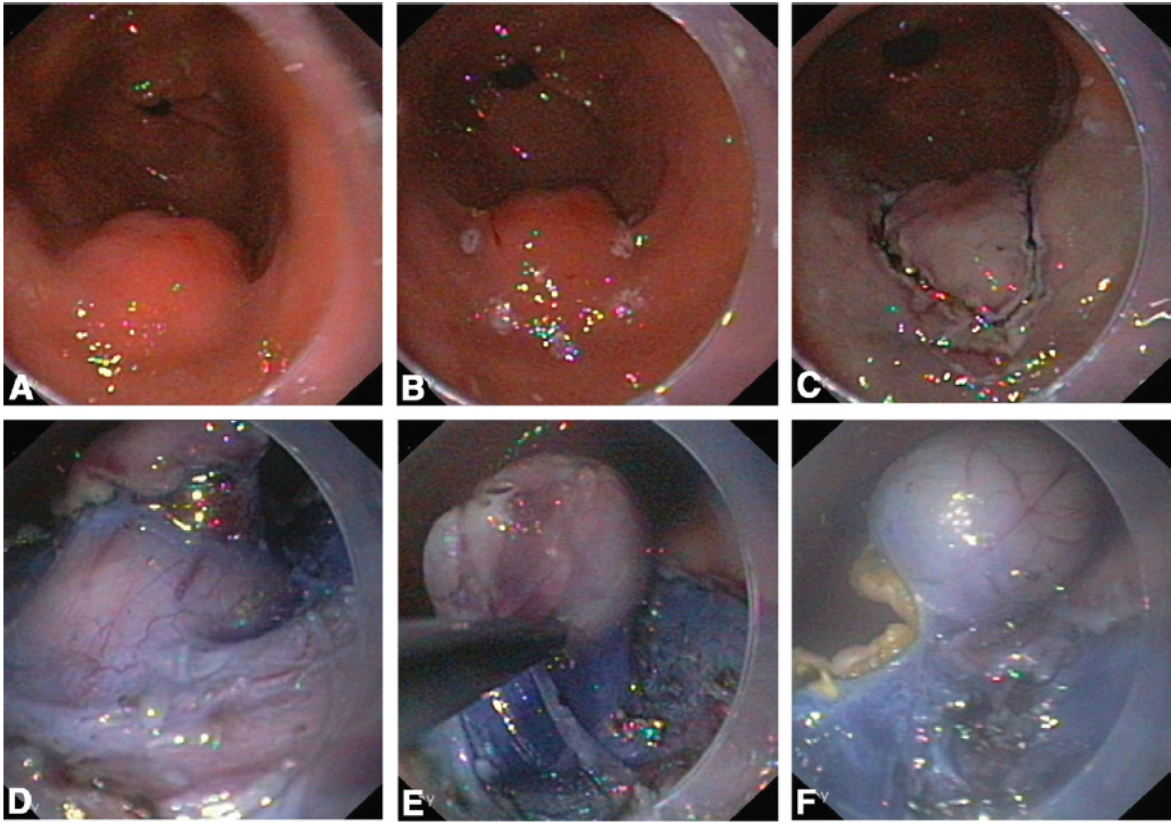


Figura 13. Técnica de ESD. A) Tumor subepitelial en región prepilórica. B) Marcación de los bordes tumorales. C) Incisión circular de la mucosa alrededor de la lesión. D) Disección para exponer el tumor. E) Después de inyección de índigo carmín el tumor fue disecado. F) Retiro final del tumor. (118)

En otro estudio efectuado por Jeon y colaboradores que abarcó 65 LSE de la muscular propia, se realizó enucleación endoscópica y se lograron resear 60 tumores para una tasa de resección del 92,3%. Se logró una eficacia diagnóstica del 96,9%. La tasa de resección completa estaba en relación con la localización del tumor: cardias y cuerpo medio / bajo (100%), cuerpo alto (96%), fondo (75%) o el antro (50%, $p = 0,006$). (119)

En un metaanálisis efectuado en el 2015 que incluye nueve estudios en los cuales se realizó ESD para un total de 288 pacientes y 290 LSE, 44 originadas de la submucosa y 246 de la muscular propia, con un tamaño de las lesiones entre

17,9 mm y 38mm, se logró una tasa de resección completa agrupada estimada en 86.2% (95% intervalo de confianza [IC], 78.9 a 91.3). Si se limita el estudio a las lesiones originadas de la submucosa la tasa de resección completa fue del 91,4% (IC del 95%, 77,9 a 97) y limitándolo a las lesiones de la muscular propia, la tasa de resección completa fue del 84,4% (IC del 95%: 78,7 a 88,8). Se reportó una tasa de perforación gástrica del 13% (IC del 95%, 9,4 a 17,6). (120)

Existen varias técnicas de ESD modificadas, las cuales consisten en una combinación de ESD y disección muscular endoscópica (EMD), dependiendo del grado de conexión entre el tumor y la capa muscular la diferencia está en la profundidad de la excavación. (121)

Según la localización de la LSE, algunos GIST que se originan de la muscular propia no son removidos fácilmente de forma completa y segura con la utilización de EMR y ESD convencional. (122)

La EMD se inicia con dos incisiones en cruz sobre el tumor, lo que permite una mayor exposición de aquel; posteriormente, se va disecando el tumor de la submucosa, luego de la muscular propia y, finalmente, se cierra el defecto con *clips*; esta técnica se puede realizar en poco tiempo y el daño a la mucosa al ser efectuado en cruz sobre la lesión permite que se pueda realizar el cierre de manera más sencilla. (122)

La evidencia actual sustenta que la realización de ESD incluyendo sus variantes es un procedimiento factible con tasas de complicación manejables; sin embargo, es una técnica compleja y debe ser limitada a lesiones menores de 5 cm, debido a que existe una tasa de perforación muy alta reportada, la cual llega hasta un 19%. (123)

Otros riesgos adicionales mencionados incluyen márgenes de resección positivos, hemorragia y diseminación tumoral, debido a la ruptura de la cápsula

que lo recubre. Por este motivo, a pesar de que los estudios informan bajas tasas de recurrencia con ESD de LSE de hasta 5 cm, su aplicación generalizada para esta indicación sigue siendo controvertida. (1)

4.3 Tunelización endoscópica con resección submucosa (STER)

La técnica STER implica crear una incisión de 2cm mediante un cuchillo aguja en la mucosa a 5 cm proximales a la lesión, a través de esta incisión el endoscopio avanza hacia el espacio submucoso. (1)

Se establece un túnel submucoso hasta la LSE con un cuchillo eléctrico entre las capas submucosa y muscular; el túnel se termina en 1 cm o 2 cm distales al tumor, con la finalidad de asegurar suficiente espacio de trabajo para su resección. (124)

Luego, se enuclea la lesión mediante el uso de técnicas de ESD, teniendo cuidado de que la mucosa que recubre la lesión no se rompa. Durante la resección del tumor se deben realizar inyecciones repetidas de solución salina, las cuales ayudan a diferenciar la capa muscular propia de la masa tumoral y, de esta forma, se logra evitar la ruptura de la cápsula; una vez que el tumor se reseca por completo, este se recupera a través del túnel y el sitio de la incisión de la mucosa se cierra (ver Figura 14). (1, 124, 125)

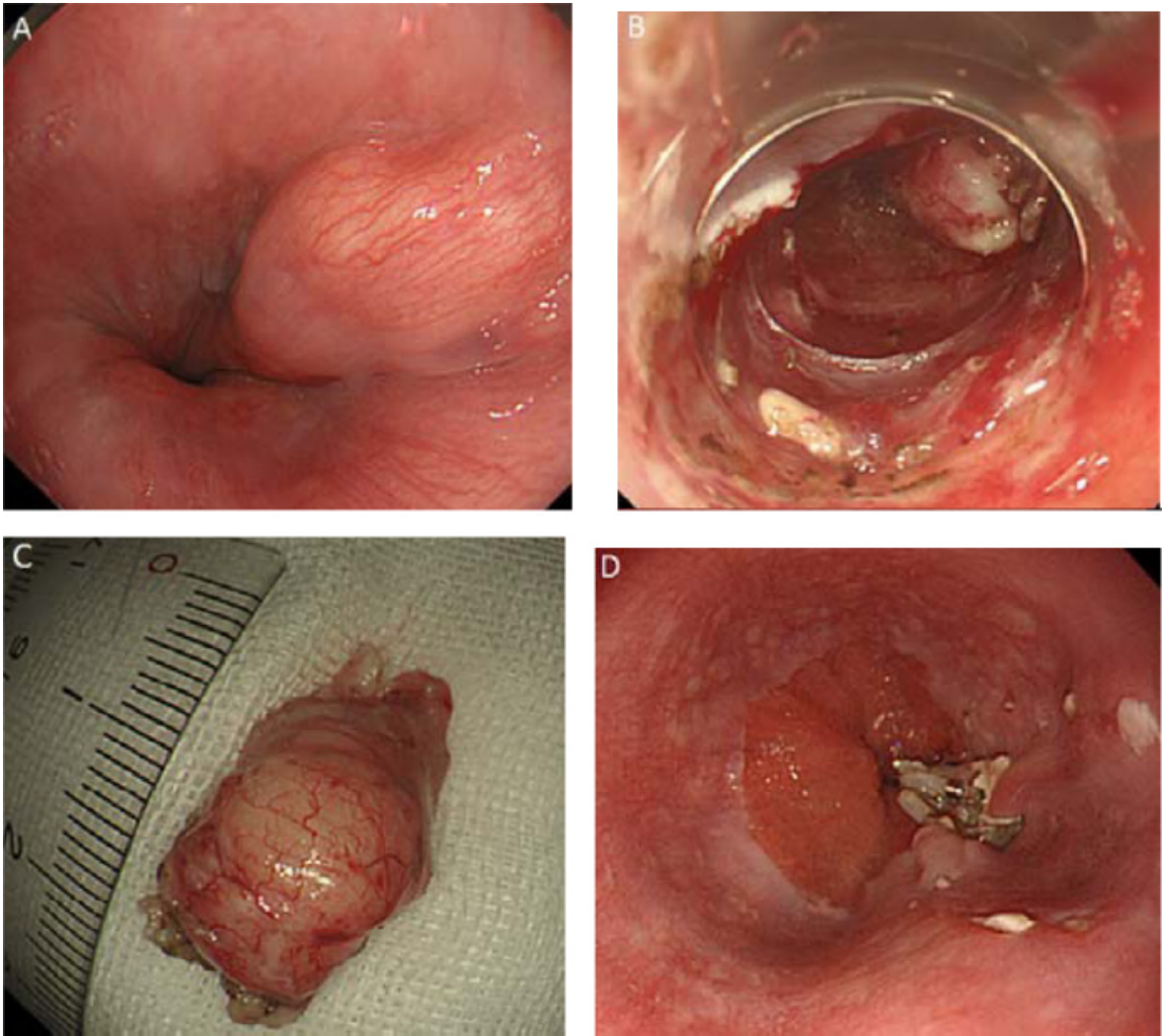


Figura 14. Técnica STER. A) Visualización endoscópica de la LSE. B) Visualización al final del túnel de la lesión. C) Tumor subepitelial después de la extracción. D.) Cierre del defecto con clip metálico. (125)

Dentro de las indicaciones para realización de STER, tenemos las siguientes:

1. LSE que se originan en la muscular propia.
2. LSE con la mucosa que los recubre intacta.

3. Un diámetro mayor de 10,0 mm y uno transversal menor o igual a 3,5 cm y en LSE, localizadas en el esófago a una distancia de más de 3 a 5 centímetros de la entrada esofágica, el cardias y el estómago. (126)

El estudio prospectivo efectuado con la población más grande hasta ahora realizado fue por Ye y colaboradores, publicado en el 2014; en este se realizó STER a 85 pacientes con LSE menores de 3cm localizadas en la muscular propia.

De esas lesiones, 60 se localizaban en el esófago, 16 en el cardias y 9 en el estómago. El procedimiento se realizó con éxito en el 100% de los pacientes con una duración promedio de 57,2 minutos y una estancia hospitalaria de 5,9 días.

De las lesiones, 65 eran leiomiomas, 19 eran GIST y un tumor fibroso calcificante; se presentaron las siguientes complicaciones en ocho pacientes: neumotórax, enfisema subcutáneo y neumoperitoneo con resolución espontánea con manejo conservador. (127)

La tasa de complicaciones fue mayor para las lesiones que se originaban en la muscular propia profunda, en general, se presentaron con una mayor tasa de complicaciones los GIST (26,3%); al cabo de ocho meses de seguimiento, se logró determinar que no hubo tumor residual ni recidiva. (127)

Chen y colaboradores evaluaron los resultados de una serie de 180 pacientes de forma retrospectiva tratados con STER, se logró la resección en bloque en 90,6% de los pacientes y una tasa de complicaciones del 8,3%.

Los tumores de tamaño más grande y de forma irregular contribuyeron a los tiempos quirúrgicos más prolongados y los de mayor resección de forma fragmentaria, los factores asociados a complicaciones fueron la localización del tumor en la muscular propia profunda y los procedimientos más prolongados,

todas las complicaciones se resolvieron con manejo conservador y, en el seguimiento a 36 meses, todos los pacientes estaban libres de recidiva local o metástasis distales. (128)

El metaanálisis efectuado por L.V. y colaboradores en el 2016, que incluyó 28 estudios en los cuales se realizó STER, mostró una tasa de resección completa de 97.5% (95% CI 96.0-98.5%) y una tasa de resección en bloque del 94.6% (95% CI 91.5-96.7%). (129)

Las complicaciones más frecuentes que se presentaron fueron: enfisema subcutáneo y neumomediastino, 14.8% (IC 95% 10.5-20.5%); neumotórax, 6.1% (IC 95% 4.0-9.0%) y 6.8% (IC 95% 4.7-9.6%) para el neumoperitoneo; además, la prevalencia combinada de perforación fue del 5,6% (IC del 95%: 3,7-8,2%). (129)

Debido a que los tumores originados de la muscular propia a nivel del cardias son difíciles de resecar por su localización, Mao y colaboradores propusieron usar azul de metileno para marcar la lesión, previo a realizar el procedimiento como guía, reportándose tasas de resección completa del 100% y de complicaciones similares a las descritas, del 15,3%. Estas complicaciones se asociaron principalmente con tumores con crecimiento extraluminal, originados en la capa muscular propia profunda y con tumores más grandes. (130)

El STER es un procedimiento seguro, eficaz y factible para tratar LSE, si se toman en cuenta las indicaciones recomendadas; tiene la ventaja sobre la ESD, ya que permite mantener la integridad de la mucosa y reducir el riesgo de fístula del tracto digestivo, así como reducir el riesgo de infección pleural o abdominal y hemorragia. (127)

4.4 Resección completa de pared (EFTR)

La técnica de resección endoscópica del espesor total de la pared (EFTR) se diseñó para resecar los LSE ubicados en la capa muscular propia, los cuales estaban estrechamente ligados a esta o presentaban un crecimiento extraluminal; era necesario eliminar el espesor completo de la pared gástrica junto con el tumor. Para aplicar dicha técnica, se deben realizar los cuatro pasos siguientes:

1. Incisión circunferencial alrededor del tumor.
2. Incisión en la capa subserosa a lo largo de la incisión circunferencial.
3. Eliminación del tumor, incluyendo la capa de muscular propia circundante y la serosa, mediante el uso de una trampa inmediatamente después de la perforación parcial.
4. Cierre de defectos de la pared digestiva, mediante el uso de dispositivos de cierre endoscópico. (122,126)

Este procedimiento genera una perforación visceral que expone los contenidos luminales GI al peritoneo u órganos adyacentes, por lo que el cierre del defecto resulta fundamental. El cierre incompleto del defecto de la pared gástrica es un evento adverso peligroso y puede llevar a una morbilidad grave, para esto se utilizan *clips* convencionales y OVESCO, sutura endoscópica y endoloops. (131)

Hay dos técnicas diferentes para la EFTR: una es realizar la resección completa de la pared y, posteriormente, el cierre del defecto; la otra consiste en la creación inicial de una aproximación de serosa a serosa seguida de la EFTR. (1)

En el 2009, Zhou y colaboradores hicieron un estudio para valorar la eficacia, seguridad y factibilidad de la EFTR; este abordaba 36 pacientes con tumores subepiteliales originados en la muscular propia. Así, se realizó resección completa de la pared y cierre final del defecto con *clips* metálicos en el 100% de los casos.

El tiempo promedio de duración del procedimiento fue de 105 minutos; no se reportaron complicaciones y, hasta los ocho meses, ningún caso presentó datos de recidiva tumoral ni lesión residual (ver Figura 15). (132)

En otro estudio que comprendía 51 pacientes, se realizó EFTR y cierre del defecto con *clips* metálicos, con la salvedad de que al final de su colocación, todos se sujetaron con un *endoloop* para asegurar su fijación.

La tasa de resección completa fue del 98% (50 pacientes); el único caso fallido fue por caída del tumor a la cavidad peritoneal y se tuvo que convertir en cirugía laparoscópica, por lo que este es un detalle importante por tomar en cuenta: sujetar el tumor antes de realizar el último corte. No se presentó ningún otro tipo de complicaciones. (133)

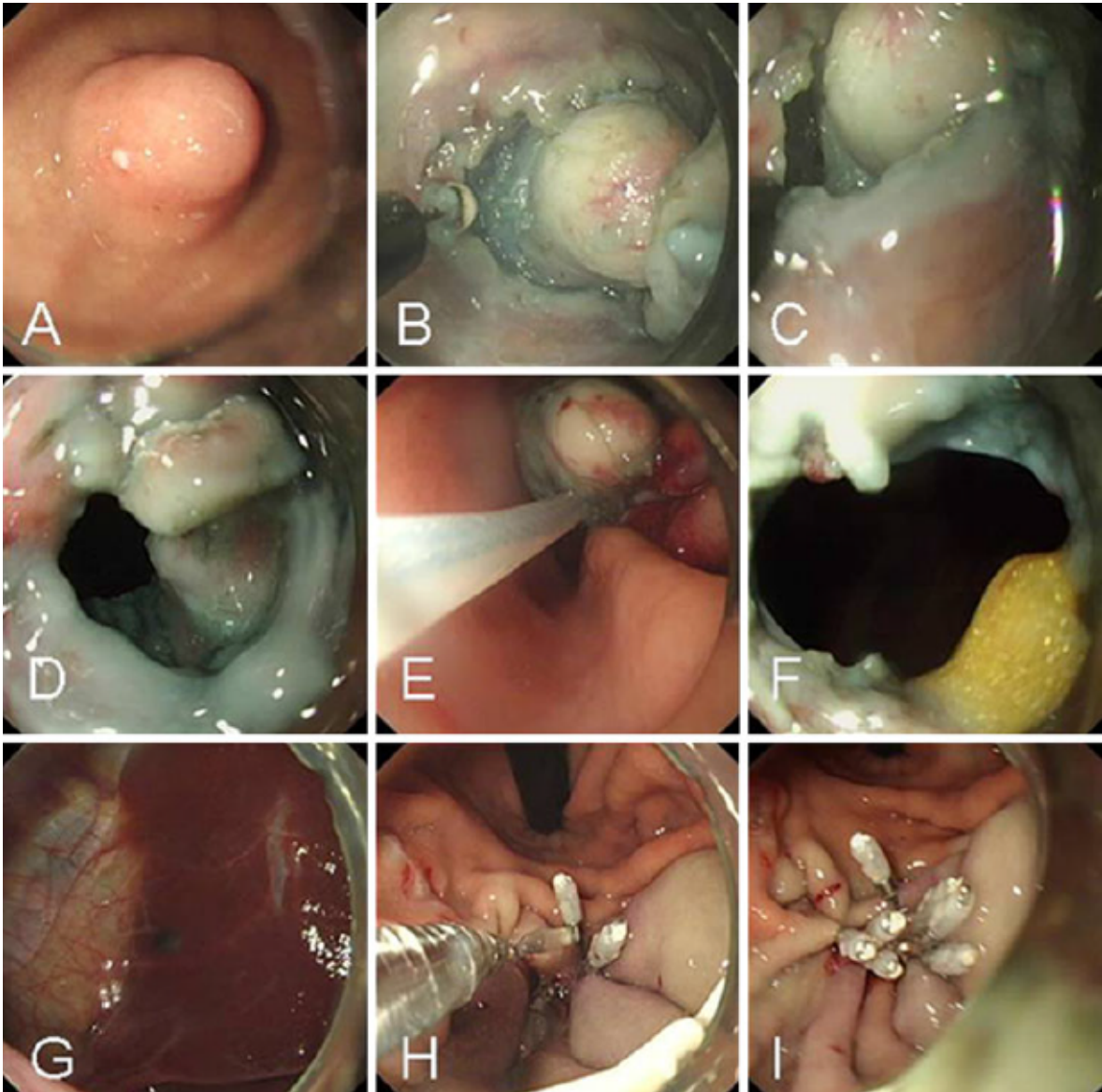


Figura 15. Técnica de EFTR con cierre con clips metálicos. A) Visión endoscópica de la LSE. B) Incisión circunferencial hasta la muscular propia con cuchillo IT. C) Perforación activa hasta la serosa usando cuchillo Hook. D) Tumor protruyendo a la cavidad peritoneal. E) Retiro del tumor con asa después de ser resecado. F y G) Visualización cavidad peritoneal. H e I) Cierre del defecto con múltiples clips metálicos. (132)

Los estudios mencionados reportan resultados excelentes sin complicaciones serias; sin embargo, el cierre de estos defectos únicamente es

factible realizándolo con *clips* estándar, si las perforaciones son pequeñas y se han planteado dudas sobre si el cierre de la mucosa es suficiente. (110)

En el estudio de Guo, se evaluó la eficacia de EFTR con posterior cierre usando *clip* OVESCO (Ovesco Endoscopy AG, Tübingen, Alemania); un total de 23 pacientes tuvieron éxito en la resección tumoral completa, con una tasa de cierre del defecto del 100% y un promedio de tiempo, al hacerse en un solo paso, de 4,9 minutos (rango 2-12 min). Ningún paciente sufrió complicaciones; un 13% de ellos presentó fiebre el día del procedimiento; en el seguimiento no hubo desplazamiento del *clip*. (134)

El cierre de la perforación usando el *clip* OVESCO se ha asociado a menores estancias hospitalarias después del procedimiento y a un mayor costo en el cierre del defecto, el cual podría verse compensado por la menor estancia hospitalaria. (135)

También, se han reportado cierres del defecto mediante un parche de omento o epiplón, su succión a través del defecto y posterior colocación de *clips* para fijarlo o *clip* OVESCO. (136)

Dos estudios también reportaron que era factible colocar primero el *clip* OVESCO y, posteriormente, realizar la resección del tumor subepitelial utilizando asa. Ello dio como resultado tasas de resección endoscópica entre el 87,5% y el 100%. (137,138)

En el estudio de Al-Bawardi, se utilizaron dos tipos de *clips* antes de realizar la resección: el de OVESCO y el de Padlock (Aponos Medical Corp., Kingston, NH, EE. UU.) (ver Figura 16). Se logró resección completa en todos los casos y no hubo complicaciones. (139)



Figura 16. Clips Ovesco a la izquierda y Padlock a la derecha en posición liberada.(139)

Otro método utilizado recientemente es la colocación debajo del tumor de suturas transmurales, previo a la resección, utilizando un dispositivo diseñado para terapia endoscópica antireflujo Plicator™ (NDO Surgical, Inc, Mansfield, Mass). Este crea una duplicación de grosor completo que afronta serosa con serosa y, aunque ya no se encuentra disponible, uno nuevo ha demostrado ser igual de efectivo: GERDX™ (G-Surg, Seon, Alemania) (ver Figura 17). (110)

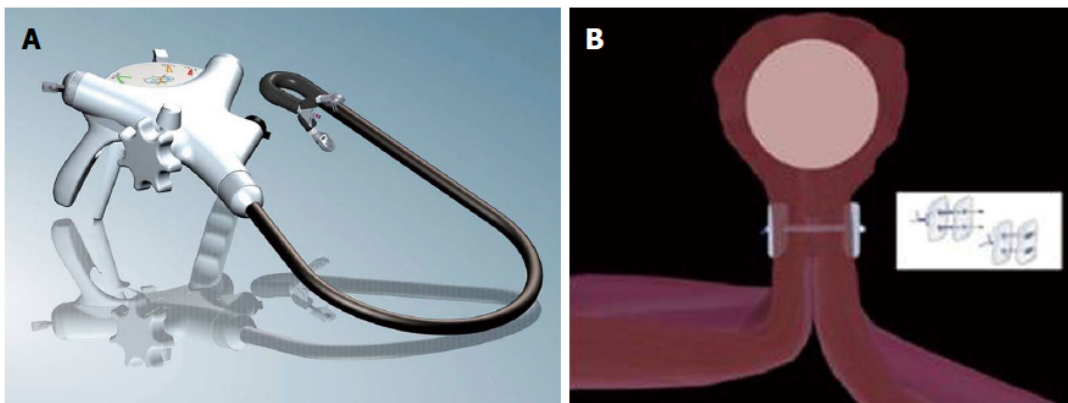


Figura 17. Sutura EFTR. A) Dispositivo de sutura GERDX™. B) Representación esquemática de la aplicación de la sutura que crea una duplicación de la pared gástrica con aposición de serosa a serosa. (110)

Comparándolo con la colocación del *clip* de OVESCO antes de la resección, este dispositivo podría usarse con tumores de hasta 4 cm. Es factible realizar el procedimiento en cualquier parte de la cámara gástrica; sin embargo, como el dispositivo de sutura fue diseñado para trabajar en posición retroflexión, la técnica es adecuada para tumores en el cuerpo proximal, cardias e, incluso, en el fondo gástrico. (110)

Schmidt y colaboradores usaron esta técnica en 31 pacientes. Previo a la resección tumoral, se colocaron de uno a tres puntos de sutura; se logró resección tumoral en el 100% de los pacientes, presentaron sangrado 38,7% de ellos, a los que se les pudo realizar hemostasia endoscópica. Ocurrió perforación en 3,6% de los pacientes, la cual se pudo manejar endoscópicamente. Se confirmó resección histológica completa en el 90,3% de los pacientes, dando seguimiento durante un promedio de 213 días y no se evidenció recurrencia tumoral. (140)

Un punto importante por resaltar con las técnicas EFTR, en que se realiza la resección del tumor y posterior cierre del defecto, es el riesgo potencial de infección de la cavidad abdominal; aunque la literatura actual informa que no hay casos significativos de peritonitis o infección de la cavidad abdominal con EFTR, las técnicas no ameritan uso de accesorios y endoscopios estériles. Sin embargo, sí se justifica la preparación intestinal optimizada, la infusión intravenosa de antibióticos y la descompresión gastrointestinal, además de realizar una completa aspiración de los jugos gástricos para minimizar el riesgo de contaminación. (124)

Comparando las técnicas endoscópicas y laparoscópicas, se hizo un estudio a 62 pacientes con GIST divididos en dos grupos. A 32 se les realizó EFTR y a 30 se les realizó cirugía laparoscópica. Demostraron tiempos quirúrgicos similares, estancia hospitalaria ligeramente mayor en el grupo al que se realizó laparoscopia. Los pacientes con EFTR no presentaron complicaciones y en dos casos, la laparoscopia se tuvo que convertir en laparotomía. Se dio una tasa de resección completa para EFTR del 100% *versus* 93,3%. (141)

En otro estudio, se hizo manejo endoscópico a 22 pacientes *versus* cirugía laparoscópica en 20 de ellos. Se demostraron tasas de resección similares, sin complicaciones en EFTR y un caso de laparoscopia se tuvo que convertir en laparotomía. (142)

4.5 Técnicas híbridas

Grupo heterogéneo de técnicas combinadas, tanto laparoscópicas como endoscópicas, que buscan acumular los puntos fuertes de los procedimientos intraluminales e intraperitoneales, sin negar sus limitaciones y buscando realizar resecciones segmentarias, precisas y mínimamente invasivas. (143)

Cirugía cooperativa laparoscópica y endoscópica (LECS)

En este método, se localiza la lesión mediante endoscopia, se disecciona parcialmente el tumor y se completa la resección mediante laparoscopia. (121)

La periferia de la lesión se marca primero endoscópicamente y, después de una inyección submucosa alrededor de la lesión, se realiza una incisión circunferencial utilizando dispositivos y técnicas ESD; luego, se hace una perforación artificial desde el interior del estómago y una incisión seromuscular.

Posteriormente, es necesaria una incisión laparoscópica de la capa seromuscular restante, siguiendo el camino de la disección endoscópica.

Finalmente, el cierre de la pared gástrica se realiza mediante engrapadoras laparoscópicas lineales o una técnica de sutura laparoscópica manual (ver Figura 18). (144)

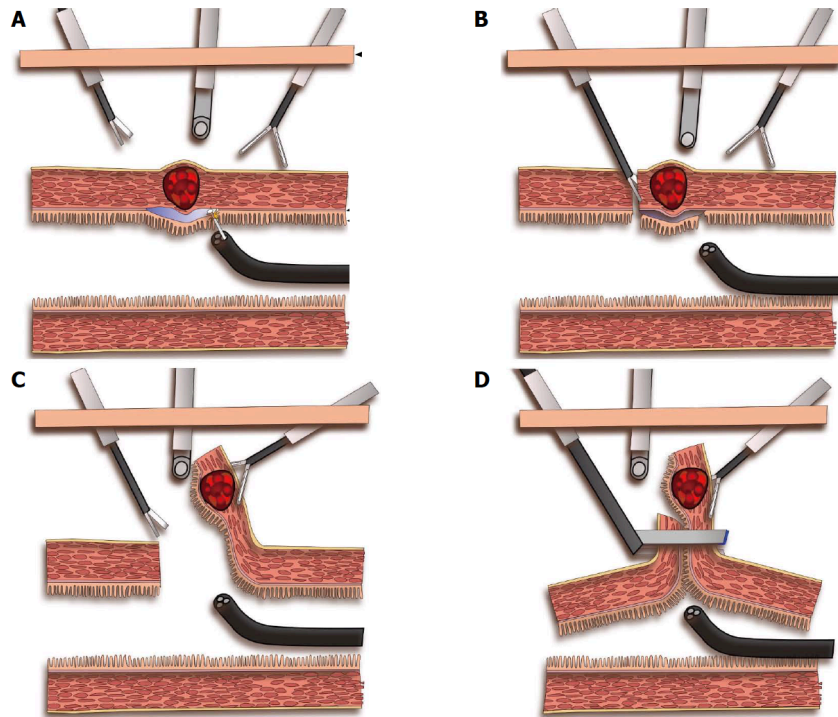


Figura 18. LECS. A) *Inyección submucosa y realización de disección submucosa mediante endoscopia.* B) *Continuación de la resección de la pared mediante laparoscopia.* C) *Eversión del tumor a cavidad peritoneal y resección.* D) *Cierre del defecto mediante engrapado laparoscópico.* (143)

Resección completa de pared asistida por laparoscopia (LAEFTR)

Técnica basada en los mismos principios que LECS, pero, en lugar de realizar una disección submucosa, el equipo endoscópico realiza una resección completa de pared alrededor del tumor hasta donde sea posible; posteriormente, el equipo laparoscópico completa el trabajo. (143)

Cirugía no expuesta de inversión de pared. (NEWS)

Es una técnica novedosa de resección completa de pared; inicialmente, se realizan marcas mediante inyección de ácido hialurónico con una pequeña cantidad de tinta de índigo carmín, las cuales permiten visualizar

laparoscópicamente los márgenes del tumor. Se hace una disección seromuscular mediante laparoscopia en el contorno de la lesión y, luego, se suturan los bordes, revertiendo la lesión hacia la zona luminal y colocando de espaciador una esponja quirúrgica.

Esto último se realiza para evitar cortar los puntos de sutura al realizar la resección de la lesión endoscópicamente. Al finalizar la disección endoscópica, se cierra con *clips* (ver Figura 19). (144)

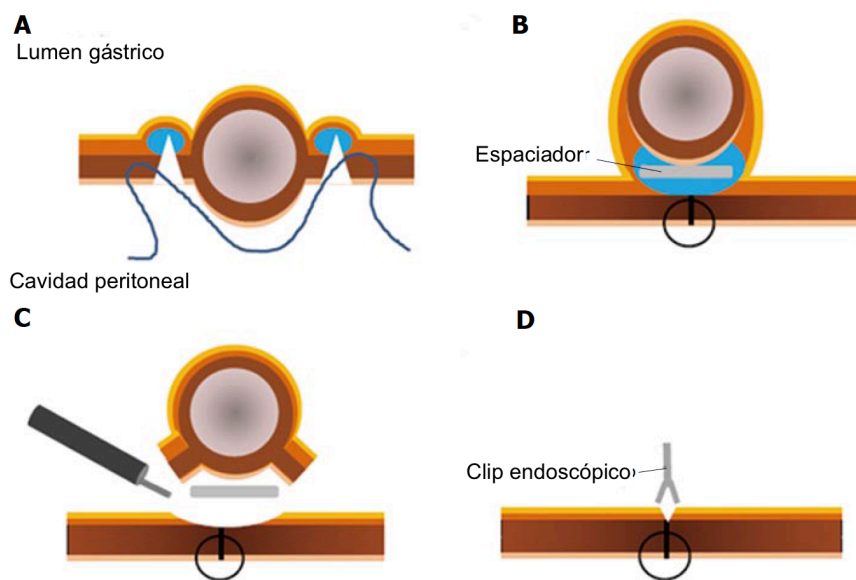


Figura 19.

Procedimiento NEWS. A) Incisión seromuscular realizada laparoscópicamente después de las marcas hechas endoscópicamente. B) Sutura de las capas seromusculares con lesión invertida hacia la zona luminal con la esponja espaciadora. C) Resección endoscópica de la mucosa y disección submucosa de la submucosa remanente. D) Cierre del defecto con clips metálicos.

La mayoría de los estudios publicados que valoran estas técnica híbridas son de pocos casos, sin embargo, muestran tasas de resección del 100%, sin reportarse complicaciones. (145,146,147,148)

CAPÍTULO 5.

EVIDENCIA ACTUAL EN EL MANEJO DE LSE

La presencia de LSE es un diagnóstico frecuente, encontrado en la práctica diaria de los especialistas de gastroenterología o endoscopía digestiva. Es, en su gran mayoría, asintomático, clínicamente insignificante y encontrado de forma incidental durante una endoscopía indicada por otra causa; sin embargo, resulta fundamental la diferenciación en benigno, potencialmente maligno o maligno, con la intención de brindar un adecuado manejo.

El objetivo es identificar lesiones benignas que requieran un manejo conservador, aquellas probablemente benignas que puedan ser tratadas por métodos endoscópicos o vigilar regularmente, lesiones potencialmente malignas que requieran estudio con biopsia o resección y otras malignas que requieran resección quirúrgica completa. (48)

Internacionalmente, existen pocas guías con respecto al abordaje y manejo de las LSE. Cabe mencionar que se encuentran principalmente sugerencias, opiniones y propuestas de su manejo como tales; hay presencia de guías, una vez definido el subtipo de LSE, principalmente en relación con aquellas que presentan potencial de malignidad, como GIST y TNE. (48)

Para el manejo de los GIST existen: la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el Consenso Asiático para el Diagnóstico y Manejo de los GIST, las guías de la Sociedad Japonesa publicadas en el 2008 y las de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). (149, 150,151,152)

En relación con el manejo de los TNE, tenemos las guías de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), las de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y las de la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS). (153,154,155)

En cuanto al manejo general de las LSE, luego de revisar la literatura, encontramos las guías propuesta por la Sociedad Coreana de Endoscopia Digestiva en el 2016 y las publicadas recientemente por la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE) en el 2017 (ver tablas 7 y 8). (1, 2)

Otras guías resultan de utilidad al abordar las LSE, como la referente al papel del ultrasonido, publicada por la ASGE, y las publicadas por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal. Esta es una guía de indicaciones, resultados e impacto clínico del ultrasonido endoscópico (ver Tabla 9). (156,157)

Calidad de la evidencia	Definición	Símbolo
Alta calidad	Es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto	✓✓✓✓
Moderada calidad	La confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios	✓✓✓
Baja calidad	Son probables nuevos estudios que modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud	✓✓
Muy baja calidad.	Cualquier estimación del efecto es muy incierta	✓

Tabla 7. Sistema GRADE para calificar la calidad de la evidencia para la guía de la ASGE. (1)

	Evidencia
El ultrasonido endoscópico se debe usar para caracterizar LSE indeterminadas.	✓✓✓
Vigilancia con USE para GIST gástricos <2 cm de tamaño.	✓✓
Cirugía para GIST de tamaño mayor a dos centímetros y aquellos con características de alto riesgo.	✓✓✓
Cirugía para TNE identificadas en el yeyuno y el íleon.	✓✓✓
Los leiomiomas asintomáticos no requieran vigilancia endoscópica o terapia a menos que sean sintomáticos.	✓✓✓
Los lipomas gastrointestinales no requieren seguimiento o terapia, a menos que sean sintomáticos.	✓✓✓
A las LSE de la muscular propia se les debe realizar BAAF o biopsia con aguja fina para la evaluación histológica.	✓✓
Una LSE redonda y firme con centro umbilicado en la curvatura mayor del antro gástrico se considera diagnóstica de páncreas ectópico. No requiere USE ni seguimiento.	✓✓
Las lesiones con potencial maligno que requieren tratamiento se pueden extirpar endoscópica o quirúrgicamente, en función del tipo de lesión, tamaño, la ubicación, preferencia del paciente y experiencia disponible.	✓✓

Tabla 8. Recomendaciones efectuadas por la guía de la ASGE. (1)

Realizar biopsia sobre biopsia como primer procedimiento diagnóstico de LSE; si no se consigue muestra diagnóstica, realizar biopsia guiada por USE en las siguientes situaciones (recomendación débil, evidencia baja calidad):

1. LSE \geq 2cm gástricas o de la unión gastroesofágica, si se está considerando vigilancia.
2. Si se está considerando terapia dirigida de un GIST.
3. Si se sospecha carcinoma, TNE, linfoma o metástasis intramurales.

No se sugiere tomar muestras con USE en las siguientes situaciones (recomendación débil, evidencia baja calidad):

1. Síntomas que hagan necesaria la resección de la LSE.
2. LSE pequeña (< 2cm) localizada en esófago o estómago.
3. USE patognomónico de lipoma o quiste de duplicación.
4. Paciente no candidato a tratamiento.

Según la experiencia local, se sugiere tomar muestras con técnicas avanzadas como alternativa a la biopsia guiada por USE (recomendación débil, evidencia de baja calidad).

El índice mitótico y el Ki67 de muestras obtenidas mediante USE de GIST no se deben utilizar como evidencia de bajo potencial de malignidad (recomendación fuerte y bajo nivel de evidencia).

No tomar muestras de quistes subepiteliales esofágicos (recomendación fuerte y bajo nivel de evidencia).

Tabla 9. Recomendaciones efectuadas por la ESGE en relación con el uso del USE en LSE.

Dentro de las principales características que se evalúan en las lesiones subepiteliales está el tamaño, debido a que generalmente se documentan lesiones pequeñas encontradas de forma incidental.

Cuando los médicos se encuentran ante lesiones pequeñas sin criterios de malignidad, como gran tamaño, crecimiento rápido o ulceración, se plantea la duda sobre la decisión de remover o vigilar y dar seguimiento a las LSE. (158)

El estudio de Lim y colaboradores que revisó los registros médicos de 104.159 pacientes, a los cuales se les realizó gastroscopia de control médico, se detectaron 795 LSE (0,76%); de ellos, a 252 se les realizó seguimiento endoscópico 82.5 ± 29.2 meses y el intervalo medio de la endoscopia de seguimiento fue de 12 meses.

Dichos tumores tenían un tamaño promedio de 8.9 mm (rango de 2 a 25 mm); de las 252 lesiones, 244 (96.8%) no presentaron cambio y ocho (3.2%) aumentaron significativamente en tamaño de 12.9 ± 6.0 a 21.2 ± 12.2 mm. (158)

Se resecaron las tres que superaron los tres centímetros durante el seguimiento; dos lesiones se diagnosticaron como GIST con un riesgo intermedio o alto de malignidad y una se clasificó como Schwannoma; se recomienda seguimiento con seguridad en lesiones que tenga un tamaño <1 cm. (158)

Otro estudio que evaluaba el riesgo de progresión de las LSE revisó los registros médicos de 1684 pacientes con LSE en el TGI superior encontradas incidentalmente. De estos, 954 fueron sometidos a una esofagogastroduodenoscopia de seguimiento.

El tamaño medio inicial de los tumores subepiteliales fue de 8,7 mm (rango 1-35 mm); durante un seguimiento medio de 47,3 meses (rango 6-118 meses), el tamaño de la lesión permaneció sin cambios en 920 participantes (96,4%) y en 34 (3,6%), las lesiones aumentaron al menos un 25% en diámetro (incremento medio 6,2 mm, rango 2-15mm).

Aquellos tumores subepiteliales con cambios suprayacentes en la mucosa (hiperemia, erosión o úlcera) tenían un riesgo significativamente mayor de aumentar de tamaño (odds ratio [OR] = 3.61, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.06-12.28). Las tasas de crecimiento (incremento de tamaño por año) para las lesiones aumentadas se correlacionaron significativamente con el tamaño inicial ($r = 0.44$, $P = 0.009$); se concluye que el seguimiento regular con endoscopías es suficiente para LSE <2 cm con la mucosa suprayacente intacta. (159)

Otro estudio pretendía valorar el tamaño de corte tumoral y el momento adecuado de seguimiento para tratar los GIST pequeños. En este estudio, 69 pacientes con GIST gástrico ≤ 2 cm diagnosticados por USE recibieron seguimiento por un período promedio de 29 meses (rango, 12 a 70).

Se estableció que un aumento de al menos 20% en el diámetro máximo de los tumores era considerado como un cambio significativo; mostraron cambios significativos 16 (23,2%); en el primer año, 11 (15.9%); a los dos años de seguimiento, 43 (14.0%) y a los tres años de seguimiento, 30 (23.3%). (160)

El punto de corte encontrado fue de 9,5mm; aquellos GIST <9,5 mm mostraron cambios significativos a un año en solo el 4,7% de los casos estudiados y a los dos años, en el 3,7%. (160)

Para los GIST ≥ 9.5 mm, se mostraron cambios significativo al año en un 34,6%; a los dos años, en un 31,3% y a más de 3 años, en un 55.6%. Ellos concluyen que los GIST ≥ 9.5 mm se asocian con un riesgo significativo de progresión y deberían tener un USE control en 6-12 meses y aquellos con GIST <9,5 mm pueden tener el control cada 2-3 años. (160)

Según una encuesta efectuada a los endosonografistas en Estados Unidos por la ASGE, un 70% dan seguimiento a las LSE no resecadas de forma anual y 19%, en menos de 1 año. (161)

Otro punto importante es la localización cuando se documentan GIST, son más frecuentes en el estómago (60%), poco comunes en el duodeno (4-5%) y muy raros en el esófago (<1%). (2)

Es importante definir el potencial de malignidad de las LSE, inicialmente mediante abordaje endosonográfico, el cual permite valorar su localización, las características y la presencia de criterios de malignidad.

Según las guías de la ASGE, el USE es la prueba más valiosa para evaluar el tamaño, el margen, la capa de origen y la ecogenicidad de las lesiones. (156)

Las lesiones hiperecoicas generalmente son benignas y con mucha frecuencia representan lipomas y, si se excluyen características inusuales (componente mixto), no es necesario realizar más pruebas. (17)

Las lesiones anecoicas son estructuras llenas de líquido que pueden representar lesiones vasculares o quísticas; utilizar la señal *doppler* permite diferenciarlas, ambas se distinguen fácilmente por una señal positiva o negativa, respectivamente. (17)

Sin embargo, la precisión de la USE en el diagnóstico de lesiones subepiteliales es relativamente baja (46% a 48%), principalmente para LSE localizadas en la tercera y cuarta capas, que son más difíciles de diagnosticar. (2)

Algunos criterios se han asociado con malignidad, como ecotextura heterogénea, tamaño > 3 cm y márgenes irregulares. La presencia de dos de estos

parámetros tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 77% en predecir malignidad. (56)

Las LSE sintomáticas y asintomáticas diagnosticadas histológicamente como tumores malignos o potencialmente malignos, como los GIST, deben tratarse mediante resección, lo mismo que las LSE > 5 cm que aumenten de tamaño y aquellas con características de "alto riesgo", incluido borde irregular, ecos internos heterogéneos como zonas anecoica y patrón vascular irregular mediante el realce con medio de contraste. (10)

La Sociedad Japonesa de Endoscopía Digestiva propuso en el 2013 como criterios de alto riesgo LSE con bordes irregulares, heterogeneidad interna, que incluyan áreas anecoicas (necrosis) y focos ecogénicos (hemorragia), potenciación heterogénea y aumento de ganglios linfáticos regionales. (10)

Las lesiones más difíciles de diagnosticar son aquellas hipoeoicas que se originan en la tercera y cuarta ecocapas, principalmente las localizadas en la muscular propia; es precisamente en estos casos que el diagnóstico endosonográfico en ocasiones no es suficiente y se vuelve necesario tomar muestras para definir el tipo histológico y predecir el potencial de malignidad. (2,45)

A aquellos pacientes con LSE de la mucosa o submucosa sospechosas de linfomas o TNE en el USE, se les debe realizar resección mediante mucosectomía o ESD. (2)

De los tumores localizados en la muscular propia los más frecuentes son los GIST, los leiomiomas y los schwannomas; ocasionalmente, un páncreas ectópico puede invadir la tercera y cuarta capas de la pared gastrointestinal.

Los GIST son más comunes en el estómago y los leiomiomas en el esófago, en términos del enfoque de diagnóstico es muy importante distinguir un GIST de otros tipos de tumores para, de esta forma, juzgar con precisión su potencial maligno y decidir cómo tratarlos. (2)

La toma de biopsias mediante BAAF, *trucut* o los diversos métodos mencionados permite diferenciar las LSE benignas de aquellas con potencial de malignidad, la tinción inmunohistoquímica es obligatoria para caracterizar estas lesiones, motivo por el cual una adecuada muestra de tejido es fundamental. (1)

Una vez establecido el diagnóstico de una lesión con potencial de malignidad, como los GIST, hallazgos histológicos orientan el potencial de malignidad con base en el tamaño del tumor y el índice mitótico (ver Tabla 3).

Si estas muestras fueran tomadas mediante BAAF o *trucut*, serían pequeñas para valorar este índice. (48)

Según las guías de la NCCN, si un GIST mide $> 2\text{cm}$ o $< 2\text{cm}$ con criterios de malignidad presenta crecimiento o es sintomático, esta lesión se debe resear; sin embargo, tanto la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) como las guías de manejo de GIST japonesas recomiendan la resección quirúrgica cuando una LSE se diagnostique como GIST, incluso si esta mide $< 2\text{cm}$, debido al potencial de malignidad siempre presente, así como por el riesgo de metástasis. No puede predecirse con precisión antes de que las lesiones se resequen por completo. (2,149, 151, 152)

En cuanto a los TNE, se recomienda considerar la mucosectomía para lesiones tipos I y II de $< 2\text{cm}$ de tamaño; la resección quirúrgica a menudo es justificada para TNE de mayor tamaño. Después de la resección endoscópica o quirúrgica, los expertos sugieren vigilancia endoscópica cada uno o dos años.

Según las guías de la NCCN, para los TNE tipo 1 y 2 se recomienda endoscopía cada 6 o 12 meses los primeros tres años y luego anualmente; los TNE tipo 3 se deben manejar quirúrgicamente, sin embargo, aquellos menores a 1 cm y bien diferenciados se pueden manejar endoscópicamente. (1)

La mayoría de los tumores de células granulares pueden researse endoscópicamente, al igual que los GIST pequeños que surgen de la tercera capa submucosa o muscular de la mucosa. (13).

Las lesiones benignas asintomáticas no requieren seguimiento o intervención, estas incluyen la mayoría de los páncreas ectópicos, leiomiomas, schwannomas, lipomas, quistes de duplicación, hemangiomas y pólipos fibroides inflamatorios. (13)

En cuanto a los métodos de resección ya fueron discutidos ampliamente en el capítulo anterior.

CONCLUSIONES Y PROPUESTA DE FLUJOGRAMA

Las lesiones subepiteliales son un grupo heterogéneo localizado debajo del epitelio, estas se clasifican en murales y extramurales y, según el potencial de malignidad, en benignas y potencialmente malignas.

Las principales lesiones benignas comprenden: leiomioma, lipoma, várices, schwannoma, tumor de células granulares, pólipo fibroide inflamatorio, quiste de duplicación, linfangioma, hiperplasia de glándulas de Brunner y páncreas ectópico.

Las principales lesiones con potencial de malignidad comprenden: TNE, GIST, linfoma, metástasis y tumor glómico.

La mayoría de las LSE se documentan de forma incidental mediante una endoscopía efectuada de forma rutinaria por otros síntomas.

Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes en el TGI y se encuentran predominantemente a nivel gástrico; todos los GIST presentan potencial de malignidad y varias clasificaciones que incluyen el tamaño, la localización y el índice mitótico se han propuesto para estratificar este riesgo.

Los principales marcadores inmunohistoquímicos que permiten diferenciar los GIST de otros tumores estromales son el CD117 y el DOG1.

La localización de los GIST dentro de la pared intestinal es importante al decidir un posible manejo endoscópico; las lesiones tipo I y II, al tener proyección luminal, son las mejores candidatas para realizar ESD y enucleación. Las lesiones tipo III y IV, al tener mayor contacto con la serosa y comprender una capa más profunda, requieren resección completa de la pared y se deben valorar otros métodos más invasivos como EFTR, LECS, LAEFR o NEWS.

La mayoría de los TNE son asintomáticos y pequeños, se asocian con otras enfermedades como la GCA y el Síndrome de Zollinger Ellison, caracterizados por estados de hipergastrinemia. Los TNE se clasifican en tres grados, según el índice mitótico y el de proliferación Ki67; los grado 1 y 2 tienen buen pronóstico.

Los TNE, al encontrarse principalmente en la muscular propia y en la submucosa, suelen tener un patrón de crecimiento hacia el epitelio que les suele dar una apariencia rojiza con una leve depresión central y presencia de dilatación en los vasos subepiteliales; esta zona permite tomar una biopsia con pinza convencional y obtener el diagnóstico.

El síndrome carcinoide que se caracteriza por la presencia de **flushing**, taquicardia y diarrea se presenta en <1% de los TNE.

Los TNE tipo 1 y 2 se pueden reseca endoscópicamente, generalmente los tipo 3 y 4 son de manejo quirúrgico.

Los leiomiomas son las LSE más frecuentes a nivel esofágico y, generalmente, son de características benignas.

Los lipomas presentan el signo de la almohada positivo, que es muy específico.

La presencia de una LSE con centro umbilicado a lo largo de la curvatura mayor en su porción distal se considera diagnóstico de páncreas ectópico o aberrante.

La endoscopía digestiva es el primer paso en la evaluación de las LSE y permite describir apariencia, localización y tamaño de la lesión.

Realizar un USE es el segundo paso en la evaluación las LSE y permite agregar información valiosa para guiar el manejo; particularmente en aquellas lesiones mayores de dos centímetros.

El USE endoscópico permite diferenciar entre lesiones intramurales y extramurales y caracterizar las lesiones según su ubicación en las ecocapas, su ecogenicidad e, incluso, observar presencia de criterios de malignidad que puedan sugerir un manejo más agresivo.

Las LSE hiperecoicas generalmente son benignas y corresponden a lipomas.

Las LSE anecoicas por lo general suelen corresponder a lesiones vasculares con señal *doppler* positiva o lesiones quísticas con señal *doppler* negativa.

La mayoría de las lesiones malignas son hipoecoicas y se encuentran localizadas en la tercera y cuarta ecocapas, siendo necesario realizar toma de biopsia.

Se prefiere el USEVF al realizar toma de biopsias guiadas por US.

El USE mejorado con medio de contraste y la elastografía ayudan a caracterizar las lesiones subepiteliales y a predecir el potencial de malignidad de los GIST; sin embargo, son técnicas que requieren más estudios para validar resultados en el manejo de LSE.

En cuanto a las técnicas de toma de muestras de tejido, la de biopsia sobre biopsia es la que peor rendimiento diagnóstico tiene.

Las técnicas de toma de biopsia de destechamiento, SINK, SLUB y mediante tunelización permiten una adecuada toma de tejido, así como obtener un buen rendimiento diagnóstico y con bajas tasas de complicaciones.

Las técnicas de toma de biopsia guiada por US (BAAF, *trucut* y biopsia con aguja fina) son las más estudiadas; con la limitante de que con el BAAF en ocasiones no se logra obtener una adecuada muestra, motivo por el cual la biopsia con aguja fina o *trucut* se pueden utilizar como técnicas de rescate.

Otras variables evaluadas al realizar toma de biopsia guiada por US como el tamaño de la aguja, uso de estilete, la técnica de toma de biopsia y la presencia de patólogo *in situ* no mostraron diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico.

El tratamiento estándar de las LSE malignas sigue siendo la cirugía; sin embargo, nuevas técnicas de manejo endoscópico buscan disminuir la morbilidad y la mortalidad al resear LSE.

Las técnicas de ESD, STER y EFTR tienen excelentes resultados en el manejo de LSE, con bajas tasas de complicaciones.

Las técnicas híbridas (LECS, LAEFTR y NEWS) buscan encontrar un equilibrio sabiendo las limitantes en los procedimientos endoscópicos y conociendo los riesgos de los procedimientos más invasivos realizados, sin guía ni orientación del lugar de la lesión; lo anterior, con excelentes tasas de resección y sin presentar complicaciones.

Las LSE menores de 2 cm sin criterios de malignidad se pueden seguir con vigilancia endoscópica; si miden menos de 1 cm de forma anual, cada 2-3 años y a aquellas mayores de 1cm y menores de 2cm, se les realizará un seguimiento cada 6-12 meses.

Se deben reseca aquellas LSE mayores de 5cm con criterios de malignidad, con aumento significativo de tamaño durante el seguimiento, con diagnóstico histológico de malignidad o aquellas sintomáticas.

Se debe realizar biopsia de aquellas lesiones subepiteliales entre 2 y 5cm que sean hipoecoicas y se originen de la tercera o cuarta capas de la pared.

Con base en la literatura revisada y la evidencia científica actual, se propone el siguiente flujograma de abordaje y manejo de las LSE, cuyo objetivo es proponer un manejo secuencial y escalonado con un enfoque práctico y sencillo para la aplicación en la práctica diaria.

Este flujograma es una herramienta que servirá como orientación al tomar decisiones; sin embargo, es importante recordar que todos los casos siempre se deben individualizar, por lo tanto, no se trata de reglas estrictas por seguirse. Se

proponen los flujogramas de manejo de LSE con criterios de resecabilidad (ver figuras 20 y 21).

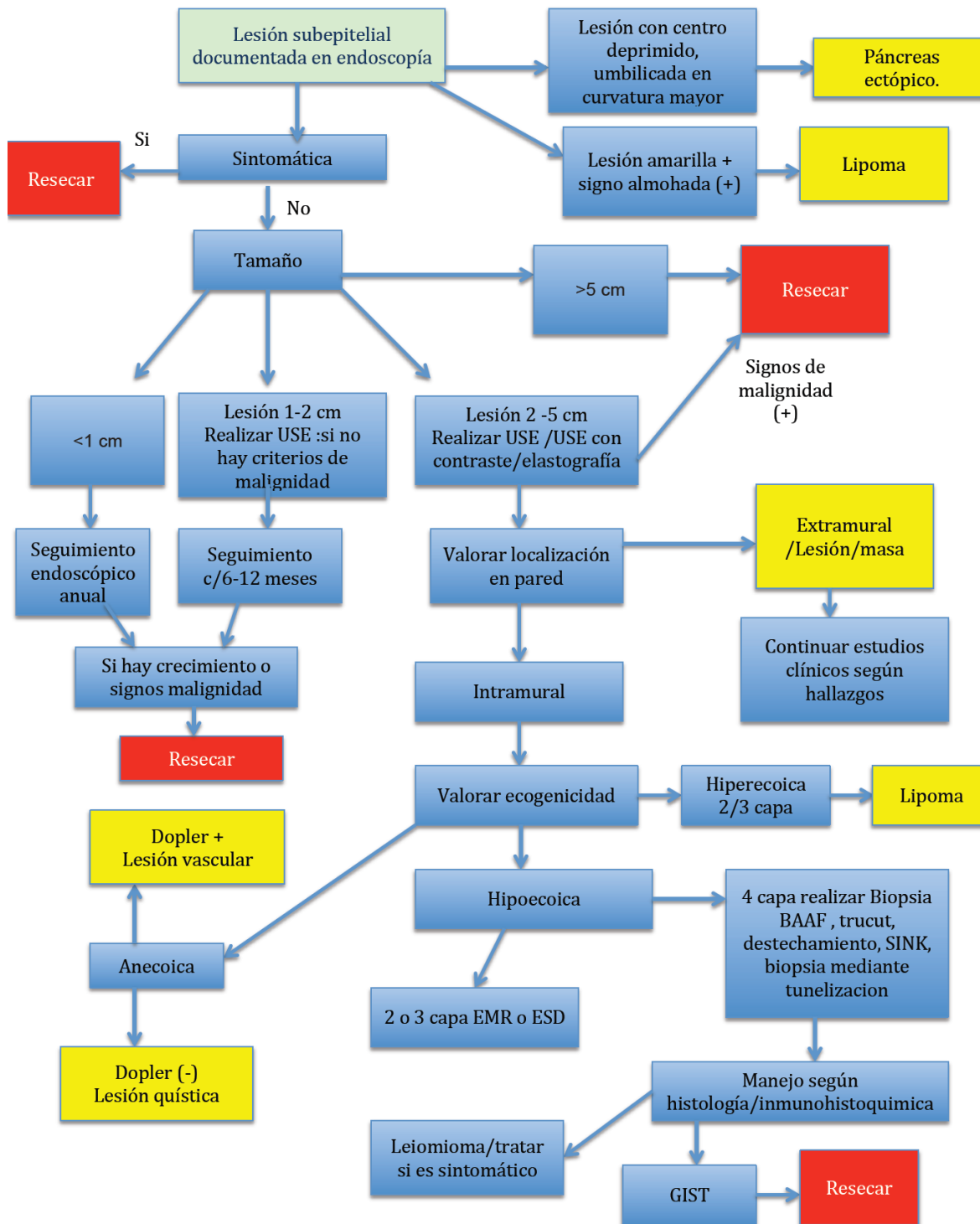


Figura 20. *Flujograma de manejo de LSE.*

Fuente: Elaboración propia. (2018).

Notas:

Los signos de malignidad corresponden a: USE con focos ecogénicos, bordes irregulares y espacios quísticos, USE con contraste con realce heterogéneo y vasos irregulares y en USE con elastografía patrón heterogéneamente rígido

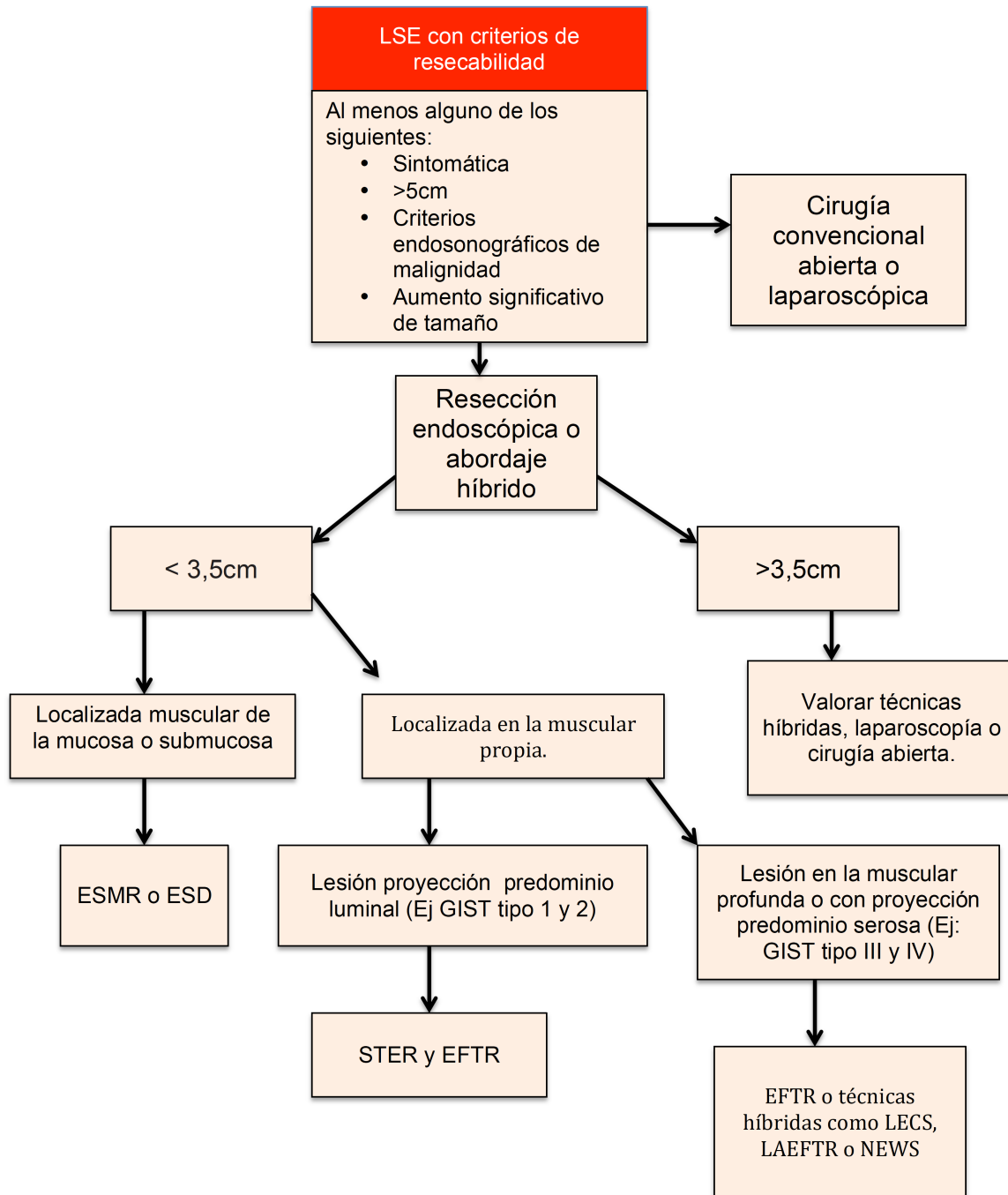


Figura 21. Manejo de LSE con criterios de resecabilidad.

Fuente: Elaboración propia. (2018).

Notas:

ESMR: resección endoscópica submucosa. ESD: disección endoscópica submucosa. STER: resección endoscópica mediante tunelización. EFTR: resección completa de pared. LECS: cirugía cooperativa laparoscópica y endoscópica. LAEFTR: resección completa de pared asistida por laparoscopia. NEWS: cirugía no expuesta de inversión de pared.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faulx AL, Kothari S, Acosta RD et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1117–1132.
2. Cho JW. Korean ESD Study Group. Current guidelines in the management of upper gastrointestinal subepithelial tumors. *Clin Endosc* 2016;49:235-240.
3. Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasoundguided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005; 37:635-645.
4. Menon L, Buscaglia JM. Endoscopic approach to subepithelial lesions. *Therap Adv Gastroenterol* 2014; 7:123-130.
5. Humphris JL, Jones DB. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:556-66.
6. Castro F, Magalhaes J et al. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnostic Assessment of Subepithelial Lesions of the Upper Gastrointestinal Tract. *GE Port J Gastroenterol* 2016;23(6):287-292.
7. Eun Young (Ann) Kim. Subepithelial lesions. *Endosonography* 11:112-128.
8. DiSantis D, Oliphant M, Leyendecker J. Problem Solving in Abdominal Imaging 16,416-463.
9. Hedenbro J, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. *J Surg Endosc* 1991;1: 20–23.
10. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: a comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc* 2013;25:479–89.
11. Yu QX, He ZK, Wang J, Sun C, Zhao W, Wang BM. Clinical presentations of gastric small gastrointestinal stromal tumors mimics functional dyspepsia symptoms. *World J Gastroenterol* 2014;20:11800–7.
12. Chung, I., Sin y. GIST and Other Subepithelial Tumors. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy* 2014:123-167.
13. Salah W, Faigel DO. When to puncture, when not to puncture: Submucosal tumors. *Endosc Ultrasound* 2014;3:98–108.

14. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest. Endosc* 2005;62:202–208.
15. Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, Ulm K. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:856–862.
16. Lorente S, Santolaria S, Alcedo J. Protocolo diagnóstico de las masas subepiteliales en el tracto digestivo superior. *Medicine* 2008;10(2):119-22.
17. Eckardt AJ, Jenssen C. Current endoscopic ultrasound-guided approach to incidental subepithelial lesions: optimal or optional? *Ann Gastroenterol* 2015;28:160–172.
18. Yuksel O., Brugge W.R. Endoscopic Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastrointestinal Stromal Tumors*. Springer 2017:91-102.
19. Odze R, Goldblum J. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas, 3e. Saunders 2014;Ch 30:822-823.
20. Lanke G, Lee J. How best to manage gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Oncol* 2017, Apr 10;8(2):135–144.
21. Scherübl H, Faiss S, Knoefel WT, Wardelmann E. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:266–271.
22. Kim HH. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:192–205.
23. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52–68.
24. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1373–81.
25. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*

- 2009;33:1401-8 26.
26. Demetri G, Von Mehren M, Antonescu C et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010, Apr; 8(0 2):S1–S44.
 27. Lopes LF, West RB, Bacchi LM et al. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): comparison between 2 different antibodies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:333–337.
 28. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459–65.
 29. Miettinen M, El-Rifai W, L HLS, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478–83.
 30. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466–78.
 31. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, Broto JM, Garciadel-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Donohue JH, DeMatteo RP. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045–52.
 32. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22(30):6817-28.
 33. Sato, Y. Endoscopic diagnosis and management of type I neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Endosc* 2015, April 16;7(4):346-353.
 34. Chang S, Choi D, Lee SJ, et al. Neuroendocrine neoplasm of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *RadioGraphics* 2007; 27:1667-1679.
 35. Crosby DA, Donohoe CL, Fitzgerald L, Muldoon C, Hayes B, O' Toole D, Reynolds JV. Gastric neuroendocrine tumours. *Dig Surg* 2012:29.
 36. Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, Kida Y, Imaizumi H, Kida M, Saigenji K, Mitomi H. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid

- tumors. *Endoscopy* 2003;35:203-206.
37. Li TT, Qiu F, Qian ZR, Wan J, Qi XK, Wu BY. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2014;20:118–125.
 38. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of Tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010.
 39. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74-87.
 40. Grin A, Streutker CJ. Neuroendocrine tumors of the luminal gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:750–756.
 41. Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2:325–334.
 42. Namikawa T, Oki T, Kitagawa H, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: clinicopathological and immunohistochemical evaluation. *Med Mol Morphol* 2013;46:34-40.
 43. Salah W, Faigel DO. When to puncture, when not to puncture: Submucosal tumors. *Endosc Ultrasound* 2014;3:98–108.
 44. Lee LS, Sinighal S, Brinster CJ, Marshall B, Kochman ML, Kaiser LR, et al. Current management of esophageal leiomyoma. *J Am Coll Surg* 2004.
 45. Baysal B, Masri OA, Eloubeidi MA. et al. The role of EUS and EUS-guided FNA in the management of subepithelial lesions of the esophagus: A large, single-center experience. *Endosc Ultrasound* 2015, Sep 14. DOI: 10.4103/2303–9027.155772.
 46. Sakamoto H, Kitano M, Kudo M (2010) Diagnosis of subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *World J Radiol* 2:289–297.

47. Matevossian E, Brucher BL, Nahrig J, et al. Glomus tumor of the stomach simulating a gastrointestinal stromal tumor: a case report and review of literature. *Case Rep Gastroenterol* 2008;2:1-5.
48. Chou KC, Yang CW, Yen HH. Rare gastric glomus tumor causing upper gastrointestinal bleeding, with review of the endoscopic ultrasound features. *Endoscopy* 2010;42(suppl 2):E58-9.
49. Villalobos A, Tellez F, Ramírez M. Papel del ultrasonido endoscópico en el estudio de las lesiones subepiteliales del tubo digestivo. *Endoscopia* 2013;25(1):35-44
50. Ardengh JC, Vaiciunas S, Kemp R, Venco F, Lima-Filho ER, dos Santos JS. Upper endoscopy versus endosonography in differential diagnosis of gastrointestinal bulging. *Arq Gastroenterol* 2011;48:236-41.
51. Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, Ulm K. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:856-62.
52. Chaves D, Meine G, Moura D et al. Endoscopic ultrasound in the evaluation of upper subepithelial lesions. *Arq Gastroenterol*. 2015, jul-sep;52(3):186-9.
53. Lim TW, Choi CW, Kang DH, et al. Endoscopic ultrasound without tissue acquisition has poor accuracy for diagnosing gastric subepithelial tumors. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5246.
54. Seo SW, Hong SJ, Han JP et al. Accuracy of a scoring system for the differential diagnosis of common gastric subepithelial tumors based on endoscopic ultrasonography. *J Dig Dis* 2013;14:647-653.
55. Chak, A. et al. endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest. Endosc.* 45, 468–473.
56. Palazzo L, Landi B, Cellier C. et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut*. 2000; 46 88-92.
57. Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, Sriram PV, Bohnacker S, Seewald S, De Weerth A, Soehendra N. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis*. 2002;34:290–297.
58. Chen, T.H., Hsu, C.M., Chu, Y.Y. et al. Association of endoscopic

- ultrasonographic parameters and gastrointestinal stromal tumors (GISTs): can endoscopic ultrasonography be used to screen gastric GISTs for potential malignancy? *Scand J Gastroenterol* 2016;51:374–377.
59. Murad FM, Komanduri S, Abu Dayyeh BK, et al. Echoendoscopes. *Gastrointest Endosc* 2015;82:189-202.
60. Kida M, Araki M, Tokunaga S. Role of a forward-viewing echoendoscope in fine-needle aspiration. *Gastrointest Interv* 2013.
61. Fuccio L, Attili F, Larghi A. Forward-viewing linear echoendoscope: a new option in the endoscopic ultrasound armamentarium (with video). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:27–34.
62. Iwashita T, Nakai Y, Lee JG, Park do H, Muthusamy VR, Chang KJ. Newly-developed, forward-viewing echoendoscope: A comparative pilot study to the standard echoendoscope in the imaging of abdominal organs and feasibility of endoscopic ultrasound-guided interventions. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;27:362–7.
63. Matsuzaki I, Miyahara R, Hirooka Y, et al. Forward-viewing versus oblique viewing echoendoscopes in the diagnosis of upper GI subepithelial lesions with EUS guided FNA: A prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2015;82:287–95.
64. Lee S, Seo DW, Choi JH, et al. Evaluation of the feasibility and efficacy of forward-viewing endoscopic ultrasound. *Gut Liver* 2015;9:679–684.
65. Yamabe A, Irisawa A, Bhutani MS, et al. Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with a forward-viewing and curved linear-array echoendoscope for small gastrointestinal subepithelial lesions [serial online]. *Endosc Int Open* 2015;3:E161–E164.
66. Park HY, Jeon S, Lee H, et al. Can contrast-enhanced harmonic endosonography predict malignancy risk in gastrointestinal subepithelial tumors? *Endosc Ultrasound* 2016, nov-dec;5(6):384–389.
67. Sakamoto H, Kitano M, Matsui S, Kamata K, Komaki T, Imai H, Dote K, Kudo M. Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos) *Gastrointest Endosc* 2011;73:227–237.

68. Kannengiesser K, Mahlke R, Petersen F, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound is able to discriminate benign submucosal lesions from gastrointestinal stromal tumors. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1515-20.
69. Fusaroli P, D'Ercole MC, Geroni L, et al. Contrast enhanced-endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gastrointestinal submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2013;77(5) [Suppl: AB398].
70. Álvarez-Sánchez MV, Gincul R, Lefort C, Napoleón B. Role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in submucosal tumors. *Endosc Ultrasound* 2016;5:363-7.
71. Dietrich CF, Săftoiu A, Jenssen C. Real time elastography endoscopic ultrasound (RTE-EUS), a comprehensive review. *Eur J Radiol* 2014;83:405-414.
72. Guzmán F, Abellán D, Reus M. La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía. *Radiología* 2014;56:290-4.
73. Dietrich CF, Jenssen C, Hocke M, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumours with modern ultrasound techniques – A pictorial essay. *Z Gastroenterol* 2012;50:457–67.
74. Guzmán Aroca F, Abellán Rivera D, Reus Pintado M. The clinical utility of elastography, a new ultrasound technique. *Radiologia* 2014;56:290-4.
75. Tsuji Y, Kusano C, Gotoda T, et al. Diagnostic potential of endoscopic ultrasonography-elastography for gastric submucosal tumors: a pilot study. *Dig Endosc* 2016;28:173–178.
76. Jared J. Rejeski and Girish Mishra, Endoscopic ultrasound- guided tissue acquisition of subepithelial masses, *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. Doi:10.1016/j.tgie.2017.12.001.
77. Kaneko E, Kumagai J, Honda N, Nakamura S, Kino I. Evaluation of the new giant-biopsy forceps in the diagnosis of mucosal and submucosal gastric lesions. *Endoscopy* 1983;15:322-326.
78. JiJ-S, LeeB-I, ChoiK-Y et al. Diagnostic yield of tissue sampling using a bite-on-bite technique for incidental subepithelial lesions. *Korean J Intern Med* 2009;24:101 – 105.
79. Buscaglia JM, 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.
80. Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. 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.
81. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc* 2003;57:68–72.
82. Komanduri S, Keefer L, Jakate S. Diagnostic yield of a novel jumbo biopsy unroofing technique for tissue acquisition of gastric submucosal masses. *Endoscopy* 2011;43:849–855.
83. Lee CK, Chung IK, Lee SH, et al. Endoscopic partial resection with the unroofing technique for reliable tissue diagnosis of upper GI subepithelial tumors originating from the muscularis propria on EUS. *Gastrointest Endosc* 2010;71:188-94.
84. Dolak W, Beer A, Kristo I et al. A retrospective study on safety, diagnostic yield, and therapeutic effects of endoscopic unroofing for small gastric subepithelial tumors, *Gastrointestinal Endoscopy* 2016. Doi: 10.1016/j.gie.2016.04.019.
85. Shimamura Y, Hwang J, Cirocco M, May GR, Mosko J, Teshima CW. Efficacy of single-incision needle-knife biopsy for sampling subepithelial lesions. *Endosc Int Open* 2017 Jan;5(1):E5– 10.
86. Serna-Higuera C, Pérez-Miranda M, Díez-Redondo P et al. EUS-guided single-incision needle-knife biopsy: description and results of a new method for tissue sampling of subepithelial GI tumors. *Gastro-intest Endosc* 2011;74:672 – 676.
87. Kim JS, Kim BW, Kim GJ et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography-guided single-incision needle knife biopsy for gastric subepithelial tumors: comparison with resected specimens. *Surg Endosc* 2016 Dec;30(12):5304-5309.
88. Shimamura Y, Hwang J, Cirocco M, May GR, Mosko J, Teshima CW. Efficacy of single-incision needle-knife biopsy for sampling subepithelial lesions. *Endosc Int Open* 2017, Jan;5(1):E5–10.
89. Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, Kane SD. 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;79:750-755.

90. Kobara H, Mori H, Fujihara S, et al. Bloc biopsy by using submucosal endoscopy with a mucosal flap method for gastric subepithelial tumor tissue sampling (with video). *Gastrointest Endosc* 2013;77:141–145.
91. So J, Rajnakova A, Chan Y-H, Tay A, Shah N, Salto-Tellez M, et al. Endoscopic Tri-Modal Imaging Improves Detection of Gastric Intestinal Metaplasia Among a High-Risk Patient Population in Singapore. *Dig Dis Sci*. 2013, Dec;58(12):3566–75.
92. Fernández-Esparrach, Ginés A, Sendino O et al. Ecoendoscopia con punción aspirativa con aguja fina (USE-PAAF) vs punción biopsia con trucut guiadas por ecoendoscopia (USE-PBT) en el diagnóstico de tumores gástricos subepiteliales. Resultados definitivos de un estudio prospectivo y comparativos. *Gastroenterología y Hepatología* 2009;32(3)100.
93. Muniraj T, Aslanian HR. New Developments in Endoscopic Ultrasound Tissue Acquisition. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017, Oct;27(4):585-599.
94. Mekky M, Yamao K, Sawaki A, et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:913–919.
95. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Clinical usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for gastric subepithelial lesions smaller than 2 cm. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:405–12.
96. Eckardt AJ, Adler A, Gomes EM, et al. Endosonographic large-bore biopsy of gastric subepithelial tumors: a prospective multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1135-44.
97. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1218-23.
98. Philipper M, Hollerbach S, Gabbert HE, et al. Prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and surgical histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2010;42:300-5.
99. Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of intramural and extraintestinal mass lesions: diagnostic accuracy, complication assessment, and impact on management. *Endoscopy* 2005;37:984-9.

100. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Horiguchi H, Matsuda S, et al. Rarity of severe bleeding and perforation in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for submucosal tumors. *Dig Dis Sci* 2013, Sep;58(9):2634–8.
101. Na HK, Lee JH, Park YS, et al. Yields and utility of endoscopic ultrasonography-guided 19-gauge trucut biopsy versus 22-gauge fine needle aspiration for diagnosing gastric subepithelial tumors. *Clin Endosc* 2015;48:152-7.
102. DiMaio CJ, Kolb JM, Benias PC, et al. Initial experience with a novel EUS-guided core biopsy needle (SharkCore): Results of a large North American multicenter study. *Endosc Int Open* 2016;4:E974-9.
103. Zhang X-C, Li Q-L, Yu Y-F, Yao L-Q, Xu M-D, Zhang Y-Q, et al. Diagnostic efficacy of endoscopic ultrasound-guided needle sampling for upper gastrointestinal subepithelial lesions: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2016 Jun;30(6):2431–41.
104. Lee JH, Choi KD, Kim M-Y et al. Clinical impact of EUS-guided Trucut biopsy results on decision making for patients with gastric subepithelial tumors ≥ 2 cm in diameter. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1010 – 1018.
105. Kim GH, Cho YK, Kim EY, et al. Comparison of 22-gauge aspiration needle with 22-gauge biopsy needle in endoscopic ultrasonography-guided subepithelial tumor sampling. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:347.
106. Hedenström P, Marschall H, Nilsson B et al. High clinical impact and diagnostic accuracy of EUS-guided biopsy sampling of subepithelial lesions: a prospective, comparative study. *Surg Endosc* 2017. Doi: 10.1007/s00464-017-5808-2.
107. Wani S, Early D, Kunkel J, et al. Diagnostic yield of malignancy during EUS-guided FNA of solid lesions with and without a stylet: a prospective, single blind, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012;76:328–35.
108. Carrara S, Auriemma F, Varadarajulu S. Advances in endoscopic ultrasound guided tissue acquisition, *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tgie.2017.10.006>.
109. Keswani RN, Krishnan K, Wani S, et al. Addition of endoscopic ultrasound

- (EUS)-guided ne needle aspiration and on-site cytology to EUS-Guided ne needle biopsy increases procedure time but not diagnostic accuracy. *Clin Endosc* 2014;47:242-7.
110. Polkowski M, Larghi A, Weynand B et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy* 2012;44:190–206.
 111. Schmidt A, Bauder M, Riecken B, Caca K. Endoscopic resection of subepithelial tumors. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:592599.
 112. Kawamoto K, Yamada Y, Furukawa N, Utsunomiya T, Haraguchi Y, Mizuguchi M, Oiwa T, Takano H, Masuda K. Endoscopic submucosal tumorectomy for gastrointestinal submucosal tumors restricted to the submucosa: a new form of endoscopic minimal surgery. *Gastrointest Endosc* 1997;46:311-317.
 113. Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, Kohsen K, Fujita R. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 1999;50:516-522.
 114. Wehrmann T, Martchenko K, Nakamura M, et al. Endoscopic resection of submucosal esophageal tumors: a prospective case series. *Endoscopy* 2004;36:802-807.
 115. Lee DG, Kim GH, Park DY, et al. Endoscopic submucosal resection of esophageal subepithelial lesions using band ligation. *Endoscopy* 2011; 43:822-825
 116. Kajiyama T1, Hajiro K, Sakai M, et al. Endoscopic resection of gastrointestinal submucosal lesions: a comparison between strip biopsy and aspiration lumpectomy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:404-410.
 117. He Z, Sun C, Wang J, Zheng Z, Yu Q, Wang T, Chen X, Liu W, Wang B. 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;48:1466–1473.
 118. Li QL, Yao LQ, Zhou PH et al (2012) Submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria: a large study

- of endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc* 75:1153–1158.
119. Bialek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 276-286.
 120. Jeon SW, Park YD, Chung YJ, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: endosonographic differentiation in relation to histological risk. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2069–2075.
 121. Satoh K. Does eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia? Data from Japan. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000, Dec;29(4):829–35.
 122. Kim SY, Kim KO. Management of gastric subepithelial tumors: the role of endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8:418–424.
 123. Ko WJ, Cho JY. Current Techniques for Treating Gastrointestinal Stromal Tumors in the Upper Gastrointestinal Tract. *Clin Endosc* 2016;49:226-8.
 124. He Z, Sun C, Zheng Z, et al. Endoscopic submucosal dissection of large gastrointestinal stromal tumors in the esophagus and stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:262-7.
 125. Zhang Y, Ye LP, Mao XL. Endoscopic treatments for small gastric subepithelial tumors originating from muscularis propria layer. *World J Gastroenterol.* 2015 21:9503–9511.
 126. Obara H, Mori H, Rafiq K, Fujihara S. Submucosal tunneling techniques: current perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2014;7:67-74.
 127. Du C, Linghu E. Submucosal Tunneling Endoscopic Resection for the Treatment of Gastrointestinal Submucosal Tumors Originating from the Muscularis Propria Layer. *J Gastrointest Surg* 2017, Dec;21(12):2100-2109.
 128. Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014;28:524–530.
 129. Chen T, Zhou PH, Chu Y, et al. Long-term outcomes of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors. *Ann Surg*

- 2017;265:363–369.
130. Lv XH, Wang CH, Xie Y. Efficacy and safety of submucosal tunneling endoscopic resection for upper gastrointestinal submucosal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2017;31(1):49–63.
 131. Mao XL, Ye LP, Zheng HH, Zhou XB, Zhu LH, Zhang Y. Submucosal tunneling endoscopic resection using methylene-blue guidance for cardiac subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Dis Esophagus* 2017;30(3):1–7.
 132. Jovanovic I, Kröner P, Mönkemüller K. Endoscopic full-thickness resection of upper gastrointestinal lesions. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2015;17:115–121.
 133. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011;25:2926–293.
 134. Ye LP, Yu Z, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using clips and an endoloop for gastric subepithelial tumors arising from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2014;28:1978–1983.
 135. Guo J, Liu Z, Sun S, Liu X, Wang S, Ge N, Wang G, Qi Y. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using an over-the-scope clip for gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2015;29:3356–3362.
 136. Yang F, Wang S, Sun S, et al. Factors associated with endoscopic full-thickness resection of gastric submucosal tumors. *Surg Endosc* 2015;29:3588–93.
 137. Mönkemüller K, Sarker S, Baig KR. Endoscopic creation of an omental patch with an over-the-scope clip system after endoscopic excavation and resection of a large gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Endoscopy* 2014;46:E451-E452.
 138. Al-Bawardy B, Rajan E, Wong Kee Song LM. Over-the-scope clip-assisted endoscopic full-thickness resection of epithelial and subepithelial GI lesions.

- Gastrointest Endosc 2017;85:1087-93.
139. Sarker S, Gutierrez JP, Council L et al. Over-the-scope clip-assisted method for resection of full-thickness submucosal lesions of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2014;46:758-761.
 140. Al-Bawardy B, Rajan E, Wong Kee Song LM, Over-the-Scope Clip-Assisted Endoscopic Full-Thickness Resection of Epithelial and Subepithelial Gastrointestinal Lesions, *Gastrointestinal Endoscopy* 2016. Doi: 10.1016/j.gie.2016.08.019.
 141. Schmidt A, Bauder M, Riecken B, von Renteln D, Muehleisen H, Caca K. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors: a single-center series. *Endoscopy* 2015;47:154–158.
 142. Huang LY, Cui J, Wu CR, Zhang B, Jiang LX, Xian XS, Lin SJ, Xu N, Cao XL, Wang ZH. Endoscopic full-thickness resection and laparoscopic surgery for treatment of gastric stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2014;20:8253–8259
 143. Zhang B, Huang LY, Wu CR, Cui J, Jiang LX, Zheng HT. Endoscopic full-thickness resection of gastric stromal tumor arising from the muscularis propria. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2435–2439.
 144. Ntourakis D, Mavrogenis G. Cooperative laparoscopic endoscopic and hybrid laparoscopic surgery for upper gastrointestinal tumors: Current status. *World J Gastroenterol* 2015;21:12482–12497.
 145. Maehata T, Goto O, Takeuchi H, Kitagawa Y, Yahagi N. Cutting edge of endoscopic full-thickness resection for gastric tumor. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:1208–1215.
 146. Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008;22:1729-1735.
 147. Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor. *Surg Endosc* 2009; 23:1908-1913.
 148. Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Ono S, Hase K. Successful gastric submucosal tumor resection using laparoscopic and endoscopic

- cooperative surgery. *World J Surg* 2012; 36:327-330.
149. Mitsui T, Niimi K, Yamashita H, Goto O, Aikou S, Hatao F, Wada I, Shimizu N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery as a novel partial gastrectomy technique. *Gastric Cancer* 2014;17:594-599.
150. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:758-86.
151. Koo DH, Ryu MH, Kim KM, Yang HK, Sawaki A, Hirota S, Zheng J, Zhang B, Tzen CY, Yeh CN, et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Res Treat* 2016;48:1155–1166.
152. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, Otani Y, Shimada Y, Takahashi F, Kubota T. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008;13:416–430.
153. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii21-iii26.
154. Delle Fave G, O’Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:119–124.
155. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23 -7:vii124–vii130.
156. Kunz P, Reidy-Lagunes D, Anthony L et al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2013 May; 42(4):557–577.
157. Gan SI, Rajan E, Adler DG et al. Role of EUS. *Gastrointest Endosc* 2007;66:425–434.
158. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C. et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology:

- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline– Updated January 2017. *Endoscopy* 2017;49: 695-714.
159. Lim YJ, Son HJ, Lee JS, Byun YH, Suh HJ, Rhee PL, et al. Clinical course of subepithelial lesions detected on upper gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol* 2010;16:439–444.
160. Song JH, Kim SG, Chung SJ. et al. Risk of progression for incidental small subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2015;47:675-679.
161. The cut-off value of tumor size and appropriate timing of follow-up for management of minimal EUS-suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *BMC Gastroenterol* 2017;17:8.
162. 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; 69:1039-1044.
163. Mitsuhiro, K, Yusuke K, et al. Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions. *Digestive endoscopy*. 2017; 29:431-443.