

Artículo de Revisión

Ecoendoscopia y su Aplicación Clínica en Oncología.

Autores: Dr. Carlos Robles-Medranda^{1,4}.

Dr. Bertrand Napoleon^{1,2}.

Dr. Marc Barthe³

¹ Hospices Civils De Lyon, Fédération des Spécialités Digestives, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, Francia.

² Service de Gastroentérologie, Clinique Sainte-Anne Lumière, Lyon, Francia.

³ Service de Gastroentérologie, Hôpital Nord, Marsella, Francia.

⁴ Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas y Pélvicas (IECED), Portoviejo, Ecuador.

RESUMEN

La ecoendoscopia es sin duda un método diagnóstico de gran utilidad en pacientes con lesiones malignas del tracto gastrointestinal. Su constante desarrollo a permitido expandir sus fronteras a nuevas aplicaciones en el campo de la oncología como son la evaluación de lesiones tumorales mediastinales, y de lesiones de cabeza y cuello. En muchos casos, la ecoendoscopia ha demostrado una exactitud diagnóstica para el estadio tumoral superior a otras técnicas de imagen como la tomografía y resonancia magnética. Este artículo describe el rol actual de la ultrasonografía endoscópica (EUS, por sus siglas en inglés) como arma diagnóstica y terapéutica en oncología clínica, así como las perspectivas futuras de una técnica que ha permitido el mejoramiento diagnóstico con un impacto positivo en la decisión y manejo terapéutico de la patología oncológica.

ABSTRACT

Endoscopic ultrasound (EUS) is a very useful diagnostic method for patients with malignant lesions at gastrointestinal tract. It has developed new applications in oncology, and demonstrates more reliability in establishing tumor state than computed tomograph or magnetical resonance. In this article we describe the role of EUS in diagnostic and therapeutics of tumors and future perspectives of the technic.

Introducción

Hablar de ecoendoscopia, es hablar de 27 años de historia en el campo de la medicina. Desde su introducción en 1980 como un prototipo tecnológico para la evaluación del cáncer de páncreas (1), hasta su llegada en la práctica clínica en 1989 (2); su desarrollo y constante evolución la han colocado hoy en día como un arma esencial para el manejo diagnóstico y terapéutico de la patología gastrointestinal, con gran énfasis en la patología oncológica.

La ecoendoscopia nace de la fusión de dos técnicas como son el ultrasonido y la endoscopia, lo cual permite el análisis de la mucosa digestiva, y una mejor evaluación en profundidad de la pared y las estructuras peri-digestivas.

En oncología clínica, su aporte ha sido fundamental para el estadiamiento locoregional de lesiones tumorales con un impacto importante en la correcta decisión terapéutica de estas lesiones (3). Esto es debido a la cantidad de información proporcionada por la EUS, haciéndola difícil de igualar por cualquier otro método diagnóstico y/o mínimamente invasivo. En términos de costo-beneficio, la aplicación de la EUS en oncología clínica se ha mostrado a favor del uso de la ecoendoscopia, disminuyendo en la mayoría de los casos el número de gestos diagnósticos o terapéuticos más invasivos que a menudo son innecesarios, produciendo de esta manera una disminución de la morbi-mortalidad (83-85, 93).

Las indicaciones en ecoendoscopia continúan en constante incremento. En Francia, 50000 ecoendoscopias fueron

Correspondencias y Separatas:

Dr. Carlos Robles-Medranda

Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas y Pélvicas (Ieced), Portoviejo, Ecuador.



realizadas en 1999 con un incremento de 113000 en el año 2003 (4). Este incremento es sin duda debido al desarrollo de nuevos elementos técnicos en la EUS como la punción por aguja fina, la inyección de sustancias por aguja fina, el uso de mini-sondas de alta frecuencia, sondas para ecoendoscopia bronquial y el desarrollo de nuevos software para la realización del procedimiento. Estos nuevos elementos técnicos se han mostrado como seguros en su aplicación clínica. Por ejemplo, la tasa de complicaciones relatadas a la aspiración por aguja fina guiada por EUS es de menos del 1% para las lesiones sólidas y 14% para las lesiones quísticas siendo descritas el dolor, la pancreatitis, la fiebre, la infección, la perforación y la hemorragia como complicaciones de la misma (117).

Actualmente, las indicaciones en EUS han sido divididas en varias categorías: i) evaluación de lesiones malignas de la luz gastrointestinal, ii) evaluación de las anomalías submucosas, iii) evaluación de las enfermedades biliar-pancreáticas, iv) evaluación de las enfermedades mediastinales, v) evaluación de las enfermedades perianales, vi) evaluación de anomalías extraluminales identificadas, y vii) aplicaciones terapéuticas (5).

El presente trabajo describe el rol actual de la ecoendoscopia como arma diagnóstica y terapéutica en la oncología clínica, así como sus perspectivas futuras.

Aspectos Tecnológicos

Dos tipos de ecoendoscopios (radial y linear) están disponibles en el mercado, producidos por diferentes firmas comerciales Olympus, Pentax y Fujinon (Figura 1).

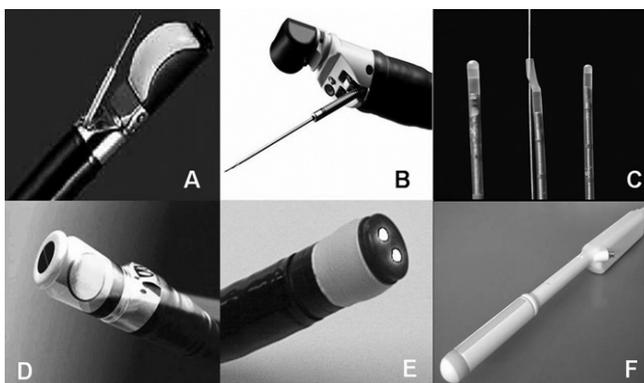


Figura 1- Sondas de ecoendoscopia- A. y B. ecoendoscopio de tipo linear- C. minisondas de alta frecuencia- D. y E. ecoendoscopios de tipo radial- F. sonda rectal rígida.

El escaneo por EUS es realizado con frecuencias de 7.5 a 12MHz desde el interior de la luz gastrointestinal. El ecoendoscopio radial produce una visión detallada en 360° o 270°.

El ecoendoscopio linear o sectorial posee una limitada área de escaneo de 100° siendo esta área de escaneo paralela al eje del endoscopio. Este ecoendoscopio permite la directa visualización de la aguja de punción, por lo que es esencial para la realización de este método. En la actualidad ambos tipos de ecoendoscopios son equipados con flujo de color y Doppler.

Adicionalmente existen catéteres sondas de ultrasonido, denominadas mini-sondas, las cuales producen áreas de escaneo en 360° utilizando una alta frecuencia iguales o mayores a 15MHz. Estas mini-sondas producen una zona de penetración no mayor a 2 cm. debido a su tamaño, pero con una mayor calidad en la definición de la pared gastrointestinal examinada.

Las sondas rectales son sondas rígidas con frecuencias de ultrasonido que varían de 5 a 12MHz dependiendo del modelo y marca.

Aplicaciones de la EUS en Oncología

Conceptos Generales

Las lesiones neoplásicas en general, son estadificadas de acuerdo al sistema TNM: T=tumor, N=ganglios linfático, M=metástasis (AJCC-American Joint Committee on Cancer), el cual lo denominamos en ecoendoscopia como usTNM (tabla 1).

Tabla 1. Estadificación TNM (American Joint Committee on Cancer 2002)

ESÓFAGO T1 Lámina propia o submucosa T2 Muscular propia T3 Adventicia T4 Estructuras adyacentes N1 Ganglios regionales Tercio inferior M1a Ganglios celíacos M1b Metástasis a distancia Tercio medio M1b Ganglios no regionales o Metástasis a distancia Tercio superior M1a Ganglios cervicales M1b Metástasis a distancia	ESTÓMAGO T1 Lámina propia o submucosa T2 Muscular propia o subserosa T3 Serosa T4 Estructuras adyacentes N1 1-6 ganglios regionales N2 7-15 ganglios regionales N3 Más de 15 ganglios regionales M1 Metástasis a distancia	COLORRECTO T1 Submucosa T2 Muscular propia T3 Subserosa o perirecto T4 Estructuras adyacentes o peritoneo N1 1-3 ganglios regionales N2 4 o más ganglios regionales
PÁNCREAS T1 Tumor menor de 2 cm T2 Tumor mayor de 2 cm T3 Estructuras peripancreáticas respetando arteria mesentérica superior y tronco celíaco T4 Arteria mesentérica superior o tronco celíaco N1 Ganglios regionales M1 Metástasis a distancia	AMPULLA DE VATER T1 Ampulla o esfínter de Oddi T2 Pared duodenal T3 Páncreas T4 Tejido peripancreático o estructuras adyacentes N1 Ganglios regionales M1 Metástasis a distancia	DUODENO T1 Lámina propia o submucosa T2 Muscular propia T3 Subserosa T4 Peritoneo, estructuras adyacentes incluyendo páncreas N1 Ganglios regionales M1 Metástasis a distancia
	VESÍCULA BILIAR T1 Lámina propia o muscular T2 Tejido conectivo perimuscular T3 Serosa, hígado o una sola estructura adyacente excepto vena porta o arteria hepática T4 Vena porta, arteria hepática o dos o más estructuras adyacentes N1 Ganglios regionales M1 Metástasis a distancia	VÍA BILIAR EXTRAHEPÁTICA T1 Pared ductal T2 Tejido conectivo periductal T3 Hígado, vesícula biliar, páncreas o ramas ipsilaterales de vena porta o arteria hepática T4 Vena porta o ambas ramas, arteria hepática común, estructuras adyacentes N1 Ganglios regionales M1 Metástasis a distancia

T= tumor, N= ganglios linfáticos, M= metástasis a distancia

La ultrasonografía endoscópica es el método diagnóstico más preciso para el estadiamiento de lesiones de la pared gastrointestinal concerniendo a la profundidad de invasión tumoral (T) y a su invasión ganglionar (N) (2). Para las lesiones a distancia (M: metástasis), la tomografía, la resonancia magnética y/o el PET-scanner son sin duda los métodos de elección.

En lo que respecta a la aplicación oncológica, las indicaciones de la ecoendoscopia varían desde el diagnóstico y vigilancia de lesiones precursoras de cáncer así como lesiones cancerosas propiamente dicha; y la aplicación terapéutica en varias de ellas. Estas indicaciones incluyen: i) esófago de Barret, ii) cáncer de esófago, iii) cáncer gástrico y linfomas, iv) lesiones submucosas, v) cáncer de páncreas y tumores peri-pancreáticos, vi) lesiones tumorales de hígado, vesícula y vías biliares, vii) cáncer colorrectales y de la región anal, viii) tumores de cabeza y cuello y ix) cáncer del pulmón.

Cáncer de Esófago y Esófago de Barret

La ecoendoscopia es indicada en la evaluación de pacientes portadores de un Esófago de Barret (lesión precursora), en los cuales el análisis histopatológico ha reportado la presencia de displasia. El principal rol de la EUS para este tipo de lesiones, es de excluir la presencia de un cáncer oculto, una invasión de la submucosa y la presencia o no de adenopatías sospechosas de malignidad (5).

En el Cáncer de Esófago, el correcto estadiamiento prequirúrgico es importante para el manejo terapéutico y pronóstico de estos pacientes. Los pacientes a quienes se les ha diagnosticado un cáncer de esófago localmente avanzado, pueden tener una mejoría en la supervivencia si se benefician de una quimiorradioterapia neoadyuvante (6,7). Por otro lado los pacientes con lesiones tempranas o con lesiones T1-T2 se beneficiarán de un tratamiento por resección endoscópica o quirúrgico.

El estadiamiento por EUS en el cáncer de esófago (figuras 3 y 4) es indicado en pacientes previamente estudiados por tomografía, resonancia magnética y/o PET-escáner, en los cuales no se encontraron evidencias de metástasis a distancia (M) (8).

La exactitud diagnóstica de la ecoendoscopia para el estadio T es de 85% a 90% y para el estadio N de 75 a 80%, siendo estos resultados superiores cuando se compara con la tomografía (9, 10). En lesiones T3 y T4 el estadiamiento

por EUS es mayor (>90%) que para los tumores T1 y T2 (65%) (10). Para estos últimos casos de lesiones tempranas, el uso de mini-sondas de alta frecuencia mejora la exactitud diagnóstica en alrededor de 83% a 92% (11-13). Adicionalmente, la punción aspiración por aguja fina incrementa la exactitud diagnóstica y la sensibilidad para el estadiamiento ganglionar (N) (14-16).

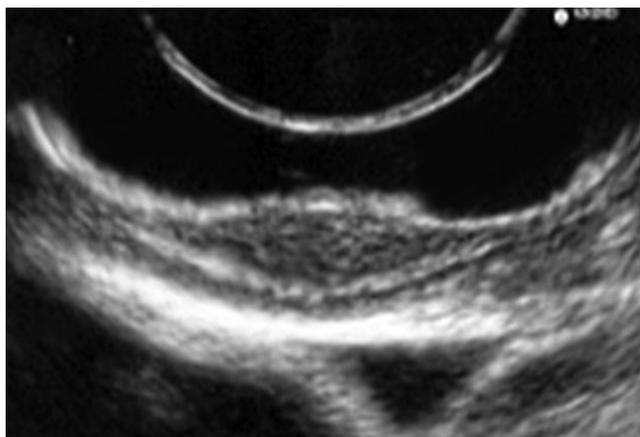


Figura 3- Cáncer epidermoide del esófago limitado a la mucosa us T1 N0.

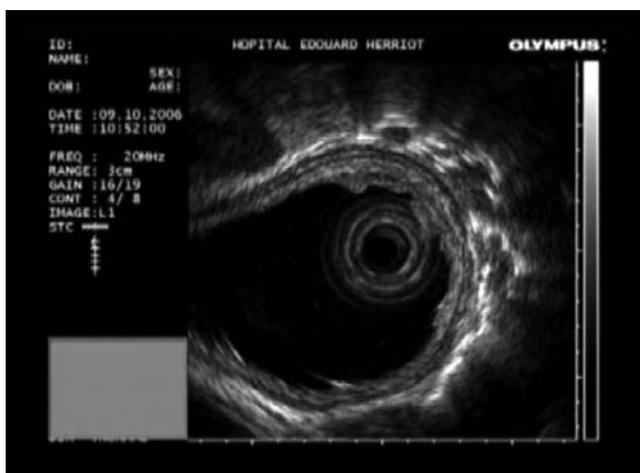


Figura 4- Adenocarcinoma del esófago us T1 N0.

El impacto clínico positivo de la EUS en el cáncer de esófago ha sido bien demostrado. En un reciente estudio Harewood y colaboradores (17), mostraron que los pacientes con cáncer de esófago sometidos a una ecoendoscopia presentaban una reducción de la mortalidad en 42,1% y una supervivencia libre de recurrencia tumoral, cuando fueron comparados con pacientes con iguales características clínicas que no estuvieron sometidos a una EUS.

Pfau y colaboradores también observaron que el estadiamiento nodular por ecoendoscopia tiene un impacto importante como factor predictivo en la supervivencia de estos pacientes (18).

Cáncer de Estómago y Linfoma de tipo Malt

La incidencia de Cáncer Gástrico varía de forma importante entre los países, constituyéndose en el Ecuador como una de las principales causas de muerte de la población.

La EUS permite la evaluación diagnóstica de este tipo de lesiones tanto para los estadios tempranos como para los estadios avanzados. En los estadios tempranos el uso de mini-sondas de alta frecuencia y ecoendoscopios estándar poseen una exactitud diagnóstica de 92% (2). A pesar de esto, la evaluación de lesiones mayores de 2 cm. a menudo son sobre-estadiadas, disminuyendo esta exactitud diagnóstica a un 50% (19).

Al igual que para las lesiones de esófago, muchos estudios han demostrado la superioridad de la EUS sobre la tomografía en el estadiamiento locoregional de este tipo de lesiones, variando de 71% a 88% para el estadio T y de 77% a 80% para el estadio N (20-24). Adicionalmente, la aplicación clínica de la EUS en el estadio preoperatorio del cáncer gástrico ha demostrado un cambio en la conducta terapéutica en un 30% de los casos, resultando en resecciones quirúrgicas más limitadas y más adecuadas para los estadios T1 y T3 (25). Errores en el estadiamiento, particularmente en tumores T2 pueden ser observados en casos de tumores asociados a fibrosis o inflamación (26). Otras dificultades diagnósticas pueden ser observadas en la evaluación de la integridad de la capa serosa.

En el estadiamiento de Linfomas Gástricos la EUS ha mostrado también un impacto importante en la decisión terapéutica. Para estos tumores, la tomografía se ha mostrado útil en la determinación de adenopatías intrabdominales o de la región perigástrica. La EUS, por otro lado, ha mostrado una importante superioridad diagnóstica cuando se la compara con la tomografía, pues permite no solo una mejor evaluación ganglionar intrabdominal, si no también permite evaluar la profundidad de la invasión tumoral y su extensión (27).

Los linfomas gástricos que en EUS están confinados a la mucosa y submucosa, son en general, dependientes de una infección por *H. pylori*, por lo tanto, pueden potencialmente

ser curados con solo un tratamiento de erradicación (28). Sin embargo, las lesiones que en EUS muestran una invasión de la capa muscular, adicionalmente pueden beneficiarse de un tratamiento por quimioterapia, radioterapia o eventualmente quirúrgico (2).

La exactitud diagnóstica varía de 91% a 95% y de 77% a 83% para los estadios T y N respectivamente (29, 30). Una mejoría en la exactitud diagnóstica para los estadios N puede ser obtenida con la punción por aguja fina en combinación con la citometría de flujo y la inmunohistoquímica (31). Después de un correcto tratamiento, el seguimiento de estas lesiones por endoscopia con biopsias y ecoendoscopia, permiten detectar las recurrencias de manera precoz (27).

Tumores Submucosos

A menudo, lesiones submucosas son encontradas durante una endoscopia de rutina. La ecoendoscopia permite la diferenciación entre lesiones propias de la pared y compresiones extrínsecas. La mayoría de las lesiones propias de la pared son benignas, a pesar de esto, algunas de estas lesiones presentan un carácter maligno como son: los tumores carcinoides, tumores de células granulares, y los tumores de células estromales o GIST (figura 5).

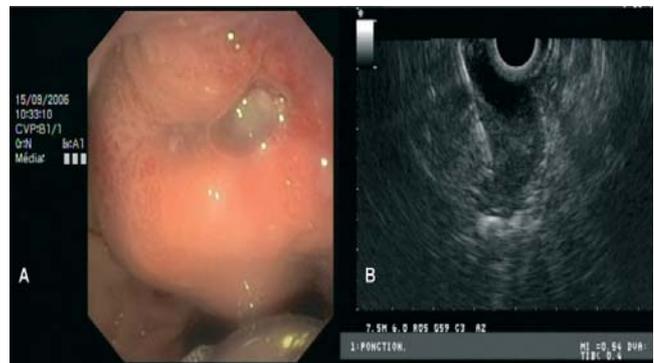


Figura 5- Tumor submucoso del estómago. A. visión endoscópica, B. visión ecoendoscópica con punción. Anatomopatología positiva para GIST.

La EUS es una importante modalidad diagnóstica en la evaluación de estas lesiones subepiteliales del tracto digestivo, y es considerada el test diagnóstico de elección para estos tipos de tumores (5). En estos casos, la EUS puede evaluar: el tamaño de la lesión, los márgenes de la misma, la localización dentro de las capas de la pared digestiva y su ecogenicidad (hiperecoica o hipoecoica). Estos datos ecosonográficos, permiten categorizar las lesiones, con

77% de certeza diagnóstica cuando son correlacionados con los hallazgos histopatológicos (32-34). La utilización de la punción por aguja fina guiada por ecoendoscopia, ayudan también a caracterizar el riesgo maligno de estas lesiones. Para estos casos, la PAF guiada por EUS permite una exactitud diagnóstica que varía de 80% a 92% (35-37), permitiendo a su vez poder ser utilizados en combinación con la inmunohistoquímica en el análisis histopatológico.

Cáncer Colorrectal y Anal

La exactitud en el estadiamiento tumoral es esencial para seleccionar el manejo quirúrgico del Cáncer de Recto (38, 39). Tumores superficiales (T1 N0 o T2 N0) pueden ser tratados por vía transanal, a diferencia de los tumores más invasivos en los cuales una resección abdominoperineal son necesarias.

En casos de tumores localmente avanzados (figura 6), varios estudios han demostrado que el uso de una radioterapia preoperatoria produce una disminución significativa de la recurrencia local de estos cánceres (40, 41).

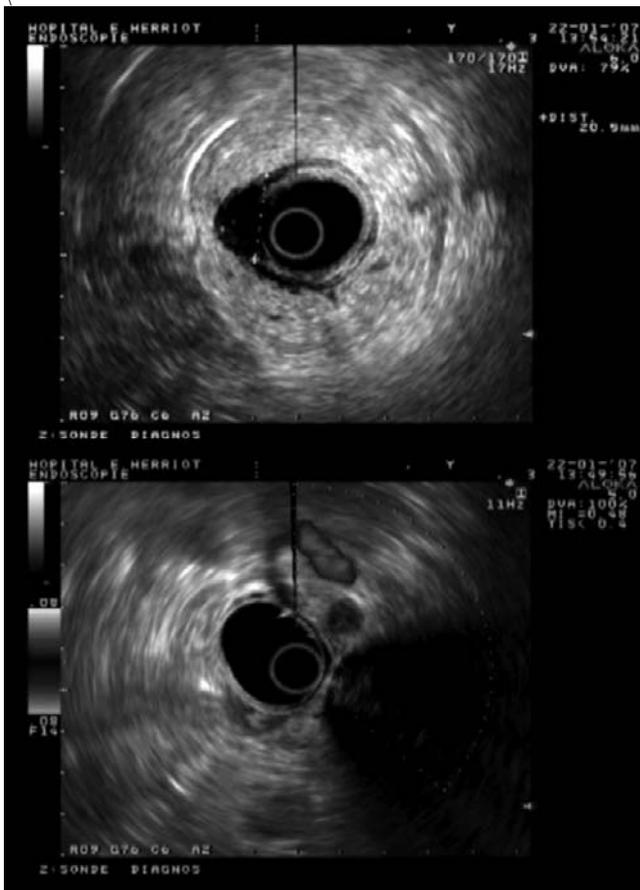


Figura 6- Adenocarcinoma de recto us T3 N+

La exactitud diagnóstica de la EUS para el estadio T varía de 80% a 95% (42). La ecoendoscopia ha demostrado ser superior a la tomografía para los estadios T en el cáncer rectal (43-46). Recientemente, la resonancia magnética de alta resolución con bobina endorrectal ha sido comparada con la EUS en varias pequeñas series de pacientes mostrando tener una exactitud diagnóstica similar para los estadios T con excepción de las lesiones T1 y T2, donde la EUS mostró su superioridad (47, 48). La tomografía en combinación con la EUS es la mejor estrategia diagnóstica costo-efectiva (49). La exactitud diagnóstica de la EUS para los estadios N varía de 70% a 75% (42). Esta disminución se produce por la dificultad en diferenciar correctamente las adenopatías perirectales debido a la presencia de linfonódulos inflamatorios que pueden estar presentes en estos tipos de tumores.

La punción por aguja fina guiada por ecoendoscopia, de los ganglios perirectales es de gran utilidad, sobre todo para lesiones T1 o T2 en las cuales la presencia de linfonódulos de carácter maligno pueden cambiar el manejo terapéutico de estos pacientes donde incluir una quimiorradioterapia es fundamental (39).

Recientes estudios han demostrado que esta mejoría diagnóstica de la EUS para el estadio del cáncer rectal ha tenido un impacto positivo en el manejo terapéutico, resultando en la administración de una terapia neoadyuvante en más del 30% de los pacientes que habían sido solo estadiados por tomografía (50), dando adicionalmente una reducción significativa en la recurrencia tumoral en los pacientes sometidos a una EUS comparados con aquellos que no lo fueron (51). En los tumores del tercio inferior del recto, la EUS presenta una fiabilidad de 96% en la evaluación de invasión esfinteriana, mostrando un impacto importante para el manejo quirúrgico (conservativo o no) del esfínter anal (52).

La clasificación y estadiamiento de los Tumores Anales es basada en el examen clínico y la estimación de la altura tumoral de acuerdo con la clasificación de la UICC (International Union Against Cancer) en conjunto con el sistema TNM propuesta por el AJCC (American Joint Committee on Cancer). A pesar de esto, errores en el estadiamiento fueron demostrados en varias series (53-55) debido a la habilidad subóptima de este método para detectar la invasión del músculo esfinteriano. Dos tercios de los pacientes clasificados T1-T2 por la clasificación UICC serán clasificados por ecoendoscopia como us T3 (55). Giovannini



et al (56) en un estudio prospectivo multicéntrico con 146 pacientes, confirmó la superioridad de la EUS transrectal en el estadiamiento de estos tumores, cuando fue comparado con el estadiamiento clínico tradicional, concluyendo que en pacientes diagnosticados con tumores T1-T2 N0 por la UICC deben ser sometidos a una EUS transrectal.

Tumores Peripancreáticos y Adenomas Duodenales

Una buena exactitud diagnóstica en el estadiamiento de lesiones sospechosas de Adenocarcinoma Pancreático es crucial para identificar los pacientes que pueden beneficiarse de una resección quirúrgica para la cura, así como de evitar una cirugía innecesaria para aquellos pacientes con una enfermedad no resecable.

La ecoendoscopia es la mejor modalidad de imagen en detectar y diagnosticar masas pancreáticas. Múltiples estudios han demostrado una sensibilidad del 90% en la detección de masas pancreáticas, siendo superior a la ecografía abdominal, tomografía y resonancia magnética las cuales poseen una sensibilidad alrededor del 50 al 70% (57-61). Recientemente, algunos autores han cuestionado la utilidad de la EUS con el advenimiento de los nuevos tomógrafos helicoidales, los cuales permiten obtener cortes más finos y proveer imágenes con mejor resolución en la evaluación del páncreas y la vasculatura peripancreática. Reconstrucciones tridimensionales topográficas generadas por computadora, pueden también dar una mejor sensibilidad comparada con la tomografía convencional (62). Varios estudios muestran que la EUS continua siendo superior a la tomografía helicoidal en la detección de tumores pancreáticos, siendo esta superioridad más evidente en tumores menores de 2cm (63-66). Adicionalmente, dos estudios han demostrado la superioridad de la EUS a la tomografía en la detección de la invasión vascular usando el Doppler color (64, 67). Estos resultados fueron corroborados en un reciente meta análisis comparando la EUS con la tomografía helicoidal, en el que se demostró una exactitud de resecabilidad de 91% vs. 83% y una sensibilidad para detectar una invasión vascular de 91% vs. 64% respectivamente (68); siendo esta sensibilidad mayor en la evaluación de las venas porta y esplénica.

Debemos remarcar que en la práctica clínica, la tomografía helicoidal es sin duda el mejor método diagnóstico de las lesiones a distancia (M). La EUS es una modalidad diagnóstica complementaria a la tomografía helicoidal en el estadiamiento locoregional, siendo posible adicionalmente, la toma de muestras del tejido pancreático o de los ganglios

sospechosos a través de la punción aspiración por aguja fina; permitiendo la identificación tisular en el diagnóstico diferencial del adenocarcinoma pancreático (linfoma, tumores neuroendocrinos, tumores metastáticos, masas inflamatorias, etc).

La sensibilidad de la punción por aguja fina por ecoendoscopia (figura 7) es alrededor del 82% al 91% y la especificidad del 100% (69, 70).



Figura 7- Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado con punción.

En los Tumores Neuroendocrinos de localización pancreática, la ecoendoscopia permite la localización prequirúrgica en 40% a 60% de los casos en los cuales los otros métodos de diagnósticos por imágenes han fallado en la localización. La exactitud diagnóstica y sensibilidad es alrededor del 93%, con una especificidad de 95% (71). Bansal et al (72) también demostraron que la EUS es costo-efectiva para este tipo de lesiones, cuando es usado de manera temprana como estrategia de localización prequirúrgica, disminuyendo la necesidad de exámenes diagnósticos más invasivos y evitando innecesarias morbilidades y recursos de consumo.

Los Adenomas Ampulares no siempre pueden ser diferenciados de los carcinomas ampulares por el aspecto macroscópico en una endoscopia, por lo que la biopsia es obligatoria en este tipo de lesiones. El tratamiento para estas lesiones queda confinado a la resección ya sea por vía endoscópica o quirúrgica, siendo necesario un correcto estadiamiento. La EUS y la ultrasonografía intraductal con minisondas de alta frecuencia han mostrado ser superiores en el estadiamiento tumoral locoregional de estas lesiones cuando se comparan a los otros métodos diagnósticos, pues permiten una correcta evaluación de la invasión tumoral (submucosa e intraductal) así como de los ganglios sospechosos (73-77).

El rol de la EUS en el manejo de los adenomas duodenales no se encuentra bien definido. La EUS permite la determinación de la resecabilidad por vía endoscópica cuando las biopsias de estas lesiones muestran la presencia de displasia de alto grado o cáncer in situ (78, 79).

Tumores Hépaticos, Vesícula e Intraductales (Wirsung y Vías Biliares)

Lesiones tumorales del hígado (en especial el lóbulo izquierdo), vesícula y vías biliares, pueden ser observadas por la EUS. A pesar de esto, algunos autores sugieren la ecoendoscopia no ha mostrado más información que la obtenida por los otros métodos diagnósticos (ecografía abdominal, tomografía, resonancia magnética), que adicionalmente son métodos menos invasivos (80).

Por otro lado, el rol de la ecoendoscopia en este tipo de lesiones no debe ser subestimado, puesto que otros autores han demostrado un interés con la utilización de punción por aguja fina guiada por ecoendoscopia en casos particulares (dudas diagnósticas) y con el uso de las minisondas intraductales (evaluación de estenosis benignas o malignas, o lesiones intraductales) (81, 82). Esta última ha permitido un estudio de alta resolución la pared de las vías biliares, conductos pancreáticos (tumor intraductal papilar mucinoso pancreático), conducto cístico, y de las arterias y venas adyacentes. Con este método pueden ser diagnosticados el sitio y la extensión de las estenosis (malignas), la invasión tumoral de los vasos, tejidos y adenopatías adyacentes. Por ejemplo, pequeñas zonas aisladas, no visualizadas por otros métodos de imagen de colangiocarcinomas han podido ser detectadas. La sensibilidad de este método es del 92% a 100% y su especificidad del 50% al 92% (83). En la detección de la invasión de la vena porta y arteria hepática derecha la exactitud diagnóstica es del 100% (83). Finalmente, otro especial interés podría tener para cierto grupo de pacientes el uso de la terapéutica por ecoendoscopia, de lo cual hablaremos más adelante.

Cáncer de Pulmón, Tumores Mediastinales y Cáncer de Cabeza y Cuello

Las masas mediastinales representan un verdadero reto diagnóstico debido a la proximidad de importantes estructuras vasculares y anatómicas, a la dificultad en el acceso para la toma de muestras tisulares y del hecho de

un gran número de patologías potenciales. Dentro de estas patologías el cáncer del pulmón representa una importante causa de muerte en el mundo. El tratamiento de cualquier tipo de tumor mediastinal depende de la etiología, por lo que las muestras para el estudio histopatológico son importantes. En lo que respecta al cáncer del pulmón propiamente dicho la estrategia terapéutica es basada en el tipo celular del tumor (cáncer de pulmón de pequeñas células o no) y del estadiamiento, así, la cirugía no es recomendada en los estadios IIIB y IV. La tomografía es el método estándar en el diagnóstico de estas patologías, a pesar de esto, la baja exactitud diagnóstica y sensibilidad de la tomografía (86) especialmente en lesiones y/o ganglios menores que 1cm llevan a la utilización de otros métodos diagnósticos como la tomografía con emisión de positrones (PET escáner) y la EUS.

En los últimos años un incremento en el número de investigaciones han sido encaminadas a la ecoendoscopia, ya que si bien es cierto el PET escáner es un excelente método diagnóstico en este tipo de lesiones, un alto índice de falsos positivos son observados (reacciones inflamatorias) sin la posibilidad de tomar una muestra tisular para determinar el género de la misma. La EUS aparece actualmente como un excelente método complementario. Recientes estudios comparando los tres métodos: tomografía, PET escáner y EUS colocan a la EUS como el método diagnóstico con mayor sensibilidad (86, 87) (94%) en relación a los otros dos (tomografía 57%, PET escáner 73%). El uso de la punción por aguja fina por EUS, la ubican como la técnica más útil, segura y costo-efectiva en la evaluación de las masas mediastinales (87-90, 91, 92), disminuyendo el número de mediastinoscopias innecesarias. Un reciente estudio mostró que si la aspiración por aguja fina guiada por EUS es usada inicialmente antes de una mediastinoscopia, una disminución de costos de 11033 dólares por paciente era posible (93).

Las lesiones neoplásicas de cabeza y cuello típicamente se propagan a través de los vasos linfáticos cervicales, en tanto que una propagación mediastinal en estos casos se presentan como de pronóstico reservado. Hasta el momento pocos datos se tienen sobre el uso de la EUS en la evaluación de este tipo de tumores. Wildi et al (94), en un reciente trabajo demostraron la viabilidad de la EUS en el diagnóstico y estadiamiento de estos tumores y su diseminación mediastinal en 32 pacientes. Los resultados fueron alentadores, evitando la necesidad de métodos diagnósticos más invasivos (mediastinoscopias) en todos los pacientes con linfadenopatías mediastinales, cambiando el manejo terapéutico en el 71% de los casos.



Terapéutica por Ecoendoscopia y perspectivas futuras

El avance tecnológico ha permitido el desarrollo de nuevos software para la aplicación clínica en ecoendoscopia, así como de nuevos materiales para su utilización. Recientes progresos en los software para el procesamiento de los datos e imágenes han sido desarrollados y aplicados a la examinación por ultrasonografía percutánea como son la ecografía 3D, la elastografía y la ultrasonografía con contraste. Estas técnicas están actualmente en curso de evaluación para su aplicación en ecoendoscopia. La ecografía 3D es basada en la visualización en tres dimensiones gracias a la proyección de entornos tridimensionales sobre pantallas bidimensionales utilizando tarjetas gráficas con aceleración 3D que ayudan en la aceleración de los cálculos para la reproducción de las imágenes. Su aplicación parece interesante en el estudio de la patología tumoral, y los primeros resultados son alentadores. Las dos primeras series publicadas por Giovannini et al (95) y Fritscher-Ravens et al (96) observan el interés de esta tecnología en la evaluación de la invasión vascular en los tumores del páncreas. Otro reciente trabajo realizado por Giovannini y colaboradores (97) muestra el interés de la técnica en los tumores rectales al producir una mejor visualización del mesorecto y de los ganglios perirectales lo que llevo a un incremento en la correcta estadificación de 71,4% (2D) a 88,6% (3D).

La elastografía y la ultrasonografía con contraste han sido desarrolladas con el objetivo de mejorar la diferenciación de las masas observadas por ultrasonografía. Así por ejemplo, la diferenciación entre una pancreatitis crónica pseudotumoral y un cáncer de páncreas es a menudo difícil, y utilizando estas técnicas podría mejorarse la interpretación. La Elastografía es una técnica que parte del principio de la elasticidad de los tejidos que puede ser evaluado durante un examen por ultrasonografía. Hasta el momento la mayoría de los trabajos han sido realizados en la evaluación de tumores de mama (98, 99) y los resultados parecen prometedores. En EUS, los estudios preliminares (100) en 49 pacientes con masas pancreáticas demostraron la capacidad de la técnica en definir las características de los tejidos (benignos vs. malignos) con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 67%. A pesar de esto varios estudios son aun necesarios y su posible aplicación sería para guiar las punciones en la toma de muestras diagnósticas tisulares.

La ultrasonografía con contraste es basada en el principio de la vascularización de los tejidos. Utilizando un medio de contraste por vía endovenosa (SonoVue®- Laboratorio

Alzana Farma, Francia) junto con el software es posible observar la hiper o hipo vascularidad de las masas. Los primeros trabajos observan una mejoría en la sensibilidad y especificidad diagnóstica de 91% y 93% respectivamente vs. 73,2% y 83,3% cuando fue comparada con la ecoendoscopia convencional (101).

Una nueva sonda de ecoendoscopia ha sido desarrollada para la evaluación de lesiones mediastinales y pulmonares: el ecoendoscopio bronquial linear, varios estudios son en curso de evaluación con resultados preliminares alentadores (102, 103).

La terapéutica por ecoendoscopia nace de la utilización de la aguja fina para aspiración diagnóstica adaptada a nuevas técnicas como son la inyección de sustancias guiadas por ecoendoscopia y el drenaje-anastomosis. La inyección de sustancias guiadas por ecoendoscopia es usada en la neurolisis celiaca en los pacientes con dolor celiaco debido al cáncer de páncreas. Wiersema et al (104) describieron esta técnica por vía transgástrica con una tasa de suceso del 88%, mostrándose más segura a la tradicional técnica por vía posterior guiada por tomografía. Recientemente, la utilización de agentes antitumorales inyectados por ecoendoscopia han sido evaluados. Sustancias como el ONYX-015 y el TNFerade han sido utilizadas en estudios clínicos con resultados prometedores (105-107). Otros tipos de sustancias como el alcohol son en curso de evaluación en estudios experimentales (108, 109), y se han reportado casos clínicos de inyecciones intratumorales de hígado guiadas por EUS (110).

Otros trabajos muestran la utilización de la radiofrecuencia, la braquiterapia y la terapia fotodinámica guiadas por ecoendoscopia como tratamiento antitumoral (111-113).

La EUS ha sido utilizada para realizar hepático-gastrostomias o derivaciones bilio-digestivas en casos de fallas de drenajes por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en tumores pancreaticobiliares, mostrándose como una excelente alternativa terapéutica en estos casos (114). Adicionalmente, se ha reportado la realización de la linfadenectomía guiada por EUS en estudios experimentales (115).

Recientemente, un estudio experimental ha mostrado la viabilidad en la realización de la angiografía vascular por ecoendoscopia (116), lo que podría llevar en un futuro a la extensión de gestos terapéuticos mínimamente invasivos en la terapéutica por EUS con aplicación oncológica.

Conclusión

La ultrasonografía endoscópica es una importante arma, costo-efectiva, para el estadiamiento de una variedad de tumores gastrointestinales y mediastinales. Es un procedimiento mínimamente invasivo, bien tolerado, que provee una excelente evaluación de las lesiones tumorales evaluadas y de sus estructuras adyacentes. Debido a su excelente exactitud diagnóstica para el estadio tumoral, puede

potencialmente reducir la necesidad de otros métodos más invasivos y reducir la realización de cirugías innecesarias. Finalmente la EUS se ha mostrado también como una arma terapéutica para el tratamiento de varias lesiones tumorales sea por deliberación de agentes antitumorales, o como medida paliativa del dolor y de la obstrucción, demostrando un impacto positivo como herramienta diagnóstica y terapéutica en la patología oncológica.

Referencias

1. Di Magno EP, Buxton JL, Regan PT, et al. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1980 ; 22 : 269-31
2. Sreenarasimhaiah J. The emerging role of Endoscopic Ultrasound in cancer staging. *Am J Med Sci* 2005; 329: 247-58
3. Pungpapong S, Noh KW, Wallace MB. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5: 585-97
4. Barthet M, Gasmi M, Boustiere C, et al. EUS training in a live pig model: does it improve echo endoscope hands-on and training competence? *Endoscopy* 2007; 39: 535-9
5. Gan IS, Rajan E, Adler DG, et al. Role of EUS. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 425-34
6. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-7
7. Slater MS, Holland J, Faigel DO, et al. Does neoadjuvant chemoradiotherapy downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg* 2001; 181: 440-4
8. Oh YS, Early DS, Azar R. Clinical applications of endoscopic ultrasound to oncology. *Oncology* 2005; 68: 526-37
9. Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1995; 5: 537-47
10. Rösch T, Classen M. Staging esophageal cancer: the Munich experience. In: Van Dam J, Sivak M, editors. *Gastrointestinal endosonography*. Philadelphia: WB Saunders; 1999, 139-45
11. Menzel J, Hoepffner N, Nottberg H, et al. Preoperative staging of esophageal carcinoma: miniprobe sonography versus conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. *Gastrointest Endosc* 1999; 31: 291-7
12. Hasegawa N, Niwa Y, Arisawa T, et al. Preoperative staging of superficial oesophageal carcinoma: a comparison of an ultrasound probe and standard endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 388-93
13. Murata Y, Suzuki S, Ohta M, et al. Small ultrasonic probes for determination of the depth of superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 23-8
14. Eloubeidi M, Wallace M, Reed C, et al. The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single center experience. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 714-9
15. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 751-7
16. Wallace M, Kennedy T, Durkalski V, et al. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 441-7
17. Harewood GC, Kumar KS. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on esophageal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 433-9
18. Pfau PR, Ginsberg GG, Lew RJ, et al. EUS predictors of longterm survival in esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 463-9
19. Yanai H, Matsumoto Y, Harada T, et al. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 212-6
20. Shimoyama S, Yasuda H, Hashimoto M, et al. Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 50-5
21. Chen CH, Yang CC, Yeh YH. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 321-7
22. Ganpathi IS, So JB, Ho KY. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer: does it influence treatment? *Surg Endosc* 2006; 20: 559-62
23. Polkowski M, Palucki J, Wronska E, et al. Endosonography



- versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 617-23.
24. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology* 2004; 230: 465-71
 25. Sandhu IS, Bhutani MS. Gastrointestinal endoscopic ultrasonography. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1289-1317
 26. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000; 14: 951-4
 27. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 975-86
 28. Sackmann M, Morgner Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterology* 1997; 113: 1087-90
 29. Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Fourmestreaux A, et al. Endoscopic ultrasonography in the local staging of primary gastric lymphoma. *Endoscopy* 1993; 25: 502-8
 30. Caletti G, Fusaroli P, Togliani T. EUS in MALT lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S21-6
 31. Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM, et al. EUS-guided fine needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 485-91
 32. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 33-54
 33. Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 290-7
 34. Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, et al. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 516-22
 35. Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 469-74
 36. Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37-43
 37. Fu K, Eloubeidi MA, Jhala NC, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy-a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 294-301
 38. Lee P, Oyama K, Homer L, et al. Effects of endorectal ultrasonography in the surgical management of rectal adenomas and carcinomas. *Am J Surg* 1999; 177: 388-91
 39. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 24-32
 40. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-10
 41. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46
 42. Wiersema MJ, Harewood GC. Endoscopic ultrasound for rectal cancer. *Gastroenterol Clinics N Am* 2002; 31: 1093-105
 43. Beynon J, Mortesen NJ, Foy DM, et al. Preoperative assessment of local invasion in rectal cancer: digital examination, endoluminal sonography or computed tomography. *Br J Surg* 1986; 73: 1015-7
 44. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 1989; 170: 319-22
 45. Herzog U, von Flue M, Tondelli P, et al. How accurate is endorectal ultrasound in the preoperative staging of rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 127-34
 46. Osti MF, Padovan FS, Pirolli C, et al. Comparison between transrectal ultrasonography and computer tomography with rectal inflation of gas in preoperative staging of lower rectal cancer. *Eur Radiol* 1997; 7: 26-30
 47. Zagoria RJ, Schlarb CA, Ott DJ, et al. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. *J Surg Oncol* 1997; 64: 312-7
 48. Meyenberg C, Huch Boni RA, Bertschinger P, et al. Endoscopic ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: a prospective, comparative study of preoperative staging and follow-up of rectal cancer. *Endoscopy* 1995; 27: 469-79
 49. Harewood GC, Wiersema MJ. Cost-effectiveness of endoscopic ultrasonography in the evaluation of proximal rectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 874-82



50. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 24-32
51. Harewood GC. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 623-7
52. Senesse P, Khemissa F, Lemanski C, et al. Contribution of endorectal ultrasonography in preoperative evaluation for very low rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 24-8
53. Giovannini M, Seitz JF, Houvenaeghel G, et al. Intrarectal and intravaginal echography in the evaluation of the extension and the monitoring of anal cancer. *Presse Medicale* 1989; 18: 1439-40
54. Giovannini M, Seitz JF, Rosello R, et al. The value of endo-anorectal echography in the evaluation of the loco-regional extension and the monitoring of anal cancers. *Ann Gastroentérol Hépatol* 1990; 26: 3-4
55. Giovannini M, Seitz JF, Sfedj D, et al. Transanorectal ultrasonography in the evaluation of extension and the monitoring of epidermoid cancers of the anus treated by radiation or chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 994-8
56. Giovannini M, Bardou VJ, Barclay R, et al. Anal carcinoma: prognostic value of endorectal ultrasound (ERUS). Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2001; 33: 231-6
57. Rösch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology* 1992; 102: 188-99
58. Palazzo L, Roseau G, Gayet B, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. Results of a prospective study with comparison to ultrasonography and CT scan. *Endoscopy* 1993; 25: 143-50
59. Tio TL, Tytgat GN, Cikot RJ, et al. Ampullopapillary carcinoma: Preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1990; 175: 455-61
60. Snady H, Cooperman A, Siegel J. Endoscopic ultrasonography compared with computed tomography with ERCP in patients with obstructive jaundice or small peri-pancreatic mass. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 27-34
61. Muller MF, Meyenberger C, Bertschinger P, et al. Pancreatic tumors: Evaluation with endoscopic US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1994; 190: 745-51
62. Kaneko K, Honda H, Hayashi T, et al. Helical CT evaluation of arterial invasion in pancreatic tumors. Comparison with angiography. *Abdom Imaging* 1997; 22: 204-7
63. Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R, et al. Is a preoperative multi diagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg* 2001; 182: 243-9
64. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 367-71
65. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, et al. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999; 86: 189-93
66. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 844-50
67. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, et al. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 182-8
68. Hunt GC, Faigel DO. Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer. A review. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 232-7
69. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 118-26
70. Shin HJ, Lahoti S, Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases. The M D Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2002; 96: 174-80
71. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7
72. Bansal R, Tierney W, Carpenter S, et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 19-25
73. Itoh A, Goto H, Naitoh Y, et al. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 251-60
74. Chen CH, Tseng LJ, Yang CC, et al. Preoperative evaluation of periampullary tumors by endoscopic sonography, transabdominal sonography, and computed



- tomography. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 313-21
75. Cannon ME, Carpenter SL, Elta GH, et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 27-33
 76. Schwarz M, Paul S, Sokiranski R, et al. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *Am J Surg* 2001; 182: 243-9
 77. Chen CH, Tseng LJ, Yang CC, et al. The accuracy of endoscopic ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, computed tomography, and transabdominal ultrasound in the detection and staging of primary ampullary tumors. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1750-3
 78. Ahmad NA, Kochman ML, Long WB, et al. Efficacy, safety, and clinical outcomes of endoscopic mucosal resection: a study of 101 cases. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 390-6
 79. Perez A, Saltzman JR, Carr-Locke DL, et al. Benign nonampullary duodenal neoplasms. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 536-41
 80. Baron TH, Mallory JS, Hirota WK, et al. The role of endoscopy in the evaluation and treatment of patients with pancreaticobiliary malignancy. ASGE guideline. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 643-9
 81. Napoleon B. Le hile est-il devenu accessible à l'échoendoscopie? *Acta Endoscopica* 2004 ; 34 : 81-6
 82. Lefort C, Napoleon B, Bory RM, et al. Utilisation des minisondes d'endosonographie par voie retrograde pour la exploration de la sphere biliopancreatique : résultats chez le 100 premieres patients. *Gastroentérol Clin Biol* 2002 ; 26 : A54
 83. Gillard V. Echoendoscopie digestive. *Acta Endoscopica* 1999 ; 30 : 63-71
 84. Pfau PR, Chak A. Endoscopic Ultrasonography. *Endoscopy* 2002; 34: 21-8
 85. Chang KJ, Wiersema MJ. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and interventional endoscopic ultrasonography. *Emerging technologies. Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 221-35
 86. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially respectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003; 123: 442-51
 87. Gress F, Savides T, Sandler A, et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 1997; 127:604-12
 88. Silvestri GA, Hoffmann BJ, Bhutani MS, et al. Endoscopic ultrasound with fine needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1441-6
 89. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117:339-45
 90. Wallace MB, Silvestri GA, Sahai AV, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1861-7
 91. Okada M, Tsubota N, Yoshimura M, et al. Induction therapy for non-small cell lung cancer with involved mediastinal nodes in multiple stations. *Chest* 2000; 118:123-8
 92. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema L. Evaluation of mediastinal lymph-adenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 2001; 219:252-7
 93. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, et al. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *JAMA* 2005; 294: 931-6
 94. Wildi SM, Fickling WE, Day TA, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of neoplasms of the head and neck. *Endoscopy* 2004; 36: 624-30
 95. Giovannini M. Endosonography: new developments in 2006. *Scientific World Journal* 2007; 7: 341 -63
 96. Fritscher-Ravens A, Knoefel WT, Krause C. Three-dimensional linear endoscopic ultrasound-feasibility of a novel technique applied for the detection of vessel involvement of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1296-302
 97. Giovannini M, Bories E, Pesenti C, et al. Three-dimensional endorectal ultrasound using a new freehand software program: results in 35 patients with rectal cancer. *Endoscopy* 2006; 38: 339-43
 98. Fornage BD. Recent advances in breast sonography. *JBR -BTR* 2000; 83(2):75-80.
 99. Garra BS, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997; 202(1):79-86.
 100. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, et al. Endoscopic ultrasound elastography : the first step towards virtual biopsy ? *Endoscopy* 2006; 38: 344-8

101. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 246-50
102. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003; 58: 1083-6
103. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy : a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37: 833-9
104. Wiersema M, Wiersema L. Endosonography guided celiac plexus neurolysis (EUS CPN) in patients with pain due to intrabdominal malignancy (IAM). *Gastrointest Endosc* 1996; 43: A565
105. Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, et al. A phase I/II trial of intratumoral Endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2003; 9: 555-61
106. Chang KJ, Senzer N, Swisher S, et al. Multi-Center Clinical Trial Using Endoscopy (END) and Endoscopic Ultrasound (EUS) Guided Fine Needle Injection (FNI) of Anti-Tumor Agent (TNFerade) in Patients with Locally Advanced Esophageal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: AB 83
107. Farrell JJ, Senzer N, Hecht J.R., et al. Long-Term Data for Endoscopic Ultrasound (EUS) and Percutaneous (PTA) Guided Intratumoral TNFerade Gene Delivery Combined with Chemoradiation in the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer (LAPC). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: AB 93
108. Aslanian H, Salem RR, Marginean C, et al. EUS-guided ethanol injection of normal porcine pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 723-7
109. Matthes K, Mino-Kenudson M, Sahani D, et al. Concentration-Dependent efficacy of Endoscopic Ultrasound-guided ethanol ablation of pancreatic tissue in the pig. *Endoscopy* 2006; 38 (S1): P40 FR23
110. Barclay RL, Perez-Miranda M, Giovanni M. EUS-guided treatment of a solid hepatic metastasis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 266-270
111. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, et al. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 392-401
112. Chan HH, Nishioka NS, Mino M, et al. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 95-9
113. Lah JJ, Kuo JV, Chang KJ, et al. EUS-guided brachytherapy. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 62 : 805-8
114. Giovannini M, Pesenti Ch, Bories E, et al. Interventional EUS: difficult pancreaticobiliary access. *Endoscopy* 2006; 38 (S1): S93-S95
115. Fritscher-Ravens A, Alexander Mosse C, Ikeda K, et al. Endoscopic transgastric lymphadenectomy by using EUS for selection and guidance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 302-6
116. Priscilla Magno, Chung-Wang Ko, Jonathan M. Buscaglia, et al. EUS-guided angiography: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the vascular system. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 587-91
117. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-9

