

# Ecoendoscopia Digestiva na Prática Clínica Parte I – Aspectos Técnicos e Utilidade na Avaliação da Parede Gastrointestinal

## *Digestive Endoscopic Ultrasound in Clinical Practice Part I - Technical Aspects and Utility in Evaluating the Gastrointestinal Wall*

Eduardo Pereira<sup>1</sup>, Ana Rebelo<sup>2</sup>, Helena Sousa<sup>3</sup>, Ana Caldeira<sup>4</sup>, Sónia Leite<sup>5</sup>

**RESUMO** | A ecoendoscopia (EE) é uma das técnicas endoscópicas mais desafiantes e de comprovada validade clínica na actualidade, tendo revolucionado, nas duas últimas décadas, o espectro clínico da gastroenterologia e da patologia oncológica em particular. A aprendizagem desta moderna tecnologia é demorada e laboriosa exigindo conhecimentos específicos sobre a física e artefactos dos ultra-sons, bem como de anatomia humana. Centrada na correlação das características ultra-sonográficas dos diferentes tecidos com as estruturas anatómicas, tem por objectivo conseguir a identificação estratificada da parede digestiva e dos órgãos adjacentes, segundo uma perspectiva tomográfica. A necessidade de imprimir delicados movimentos à extremidade do aparelho a par de pormenorizados e imprescindíveis conhecimentos de anatomia ultra-sonográfica, exigem especial habilidade técnica.

O papel que ocupa na abordagem das neoplasias do aparelho digestivo ou da patologia benigna e maligna pancreatobiliar, veio confirmar a razão histórica da sua implementação, tendo em conta o seu comprovado rendimento clínico.

Ao permitir uma minuciosa observação ultra-sonográfica das diferentes camadas da parede digestiva, com demonstrada correspondência histológica, acrescentou uma nova metodologia e capacidade na investigação complementar sem se sobrepor a outros métodos de imagem, como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética nuclear. A possibilidade de aspiração ou injeção com agulha fina de estruturas intra e extraluminais, sob orientação da EE em tempo real, tem vindo a ampliar as suas potencialidades, quer no âmbito do diagnóstico quer das aplicações terapêuticas.

O desenvolvimento progressivo desta técnica, com capacidades crescentes, levou a que fosse aplicada, também, ao estudo de patologia em órgãos extra-digestivos, como é o caso do pulmão mediastino e, mais recentemente, de órgãos genitais externos. Esta primeira parte, de uma sequência de artigos de revisão sobre ecoendoscopia, pretende abordar os aspectos relacionados com o equipamento utilizado, as principais indicações e os achados ultra-sonográficos das alterações da parede gastrointestinal. *GE - J Port Gastroenterol 2008;18:22-23*

**PALAVRAS-CHAVE:** Ecoendoscopia, indicações, estadiamento tumoral, lesões subepiteliais.

**SUMMARY** | Endoscopic ultrasonography represents one of the most challenging endoscopic techniques and has a proven clinical value. In the last two decades it has revolutionized the clinical spectrum of gastroenterology and oncologic pathology in particular. The learning curve is very long and laborious, requiring knowledge of the ultrasound physics and of human anatomy. It permits a correlation between tissues with different ultrasonographic characteristics and anatomical structures, it allows the iden-

<sup>1</sup> Assistente Graduado de Gastroenterologia do Hospital Amato Lusitano de Castelo Branco, <sup>2</sup> Interna de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Alto Ave - Guimarães, <sup>3</sup> Assistente Hospitalar de Gastroenterologia do Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, <sup>4</sup> Interna de Gastroenterologia do Hospital Amato Lusitano de Castelo Branco, <sup>5</sup> Assistente Hospitalar de Gastroenterologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia **Correspondência:** Eduardo Pereira, Serviço de Gastroenterologia, Hospital Amato Lusitano, Av Pedro Álvares Cabral, 6000-085 Castelo Branco - Portugal; **Fax:** +351 272 000 199; **Telemóvel:** +351 934 101 213; **E-mail:** edu.pereira@sapo.com; **Recebido para publicação:** 21/10/2009 e **Aceite para publicação:** 24/09/2010.

tification of the gastrointestinal wall and adjacent organs in a tomographic perspective. The need to print delicate movements to the end of the ecoendoscope along with essential knowledge and details of ultrasound anatomy require a particular technical skill.

The role it occupies in the management of neoplasms of the digestive tract, or in benign and malignant pancreatobiliary diseases, confirms the historical reason for its implementation in view of its proven clinical performance.

Allowing a thorough sonographic observation of the different layers of the digestive wall, with proven histological correspondence, it gives a new ability in methodology and complementary research, without overlapping with other imaging methods such as computed tomography or nuclear magnetic resonance.

EUS fine needle aspiration or injection of intra and extraluminal structures, in real time under EUS visualization is increasing its potential, both in diagnostic and therapeutic applications.

The progressive development of this technique, with a growing potential, led to its application in the study of extra-intestinal disease such as in the lung, mediastinum or genital and pelvic organs.

This first article aims to be a short approach to the equipment used in the Endoscopic ultrasonography and to the main indications and ultrasound findings in evaluation of the changes in the gastrointestinal wall.

*GE - J Port Gastroenterol 2008;18:22-23*

**KEYWORDS:** Endosonography, indications, tumor staging, subepithelial lesions.

## INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas a ecoendoscopia (EE) deixou de ser uma nova tecnologia de imagem para se tornar um teste de diagnóstico clínico necessário à optimização do diagnóstico e tratamento de importantes patologias gastrointestinais e outras.

Esta técnica combina duas modalidades que, em simultâneo, integram a visualização endoscópica e a ultra-sonografia de alta frequência. A capacidade de identificar uma série de diferentes camadas ultra-sonográficas bem definidas da parede gastrointestinal (GI), em vez de uma única estrutura, está na base de uma parte das indicações da investigação clínica. Outras emergiram da sua potencialidade ao fornecer imagens detalhadas de áreas adjacentes à parede digestiva e de guiar, com precisão, a passagem transparietal de agulhas finas até estruturas vizinhas.

A ultra-sonografia endoluminal complementa a endoscopia clássica e tem mostrado, de forma consistente, o seu impacto significativo no diagnóstico e avaliação de várias patologias. Acresce o facto de ter demonstrado uma baixa taxa de complicações e, por isso, ser considerada uma técnica segura.

A punção-biópsia aspirativa com agulha fina guiada por ecoendoscopia (EE - PAAF) surgiu como modalidade necessária e indispensável, permitindo a avaliação tecidual de lesões subepiteliais, extra-luminais ou de gânglios linfáticos.

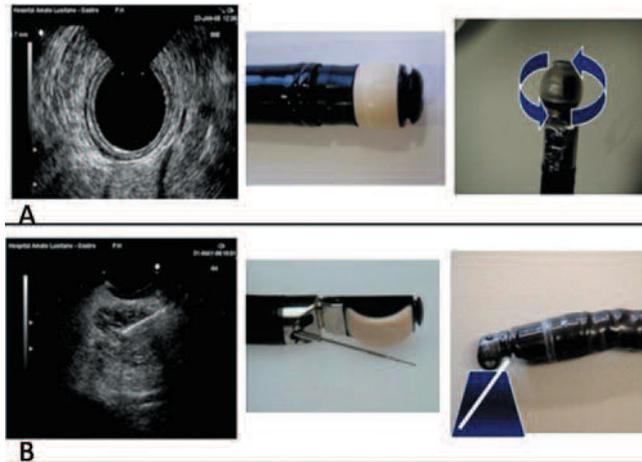
A EE e a EE - PAAF emergiram como métodos seguros e de grande acuidade diagnóstica no estadiamento de neoplasias GI e não-GI. Adicionalmente, a EE - PAAF tem sido usada na aspiração de lesões quísticas, pseudoquistos e outras colecções com objectivo diagnóstico e terapêutico. Este método distingue-se dos restantes pelo facto de permitir atravessar o lúmen GI e entrar em espaços estéreis, órgãos e gânglios linfáticos, muitas vezes na proximidade de estruturas vasculares.

O valor terapêutico da EE constitui, presentemente, uma necessidade prática com potencial crescente, dado que surgem cada vez mais indicações clínicas<sup>1,2</sup>.

A ultra-sonografia ano-rectal é uma técnica de imagem muito precisa no estadiamento pré-operatório de tumores rectais e no estudo da patologia ano-rectal benigna. Permite diferenciar as cinco camadas anatómicas da parede rectal e o complexo esfíncteriano anal. A sua natureza não invasiva associada à elevada sensibilidade e boa relação custo-benefício fazem com que ocupe, actualmente, um lugar primordial no estudo do recto e canal anal<sup>1,2</sup>.

## INSTRUMENTAÇÃO

A EE combina duas modalidades que, em simultâneo, integram a visualização endoscópica e a ultra-sonografia de alta resolução perante um adequado acoplamento acústico. Os dois equipamentos e sistemas de EE convencional, cuja principal diferença está relacionada com o tipo de transdutor piezoelétrico que possuem, são conhecidos segundo o plano de varrimento que geram, como radial ou linear ("longitudinal") - (Fig. 1). O primeiro permite, nos modelos recentes, uma amplitude de abordagem de 360° à custa de transdutores electrónicos, substituindo os mecânicos rotativos e produzindo imagens ultra-sonográficas perpendiculares ao eixo longitudinal do ecoendoscópio. O segundo, introduzido nos anos 90, produz uma imagem ultra-sonográfica num plano paralelo ao maior eixo do aparelho, através de um transdutor de ultra-som electrónico, com ângulo de varrimento de 120° e visão endoscópica oblíqua. O sistema linear permite a realização de punções com agulha fina, uma vez que possibilita a visualização da trajectória da agulha, em tempo real. Os actuais equipamentos funcionam com uma gama de frequências permutáveis de 5, 7,5, 10, 12 e 20 MHz e alguns modelos têm funções de espectro Doppler e cartografia a cores, como forma de "angiografia não invasiva". Dado que o transdutor dos ecoendoscópios se localiza na extremidade distal do aparelho, as características físicas e de funcionalidade dos últimos 4 centímetros são, naturalmente,



**Fig. 1 - Tipos de ecoendoscópios (A) Radial (em cima); (B) Linear (em baixo).**



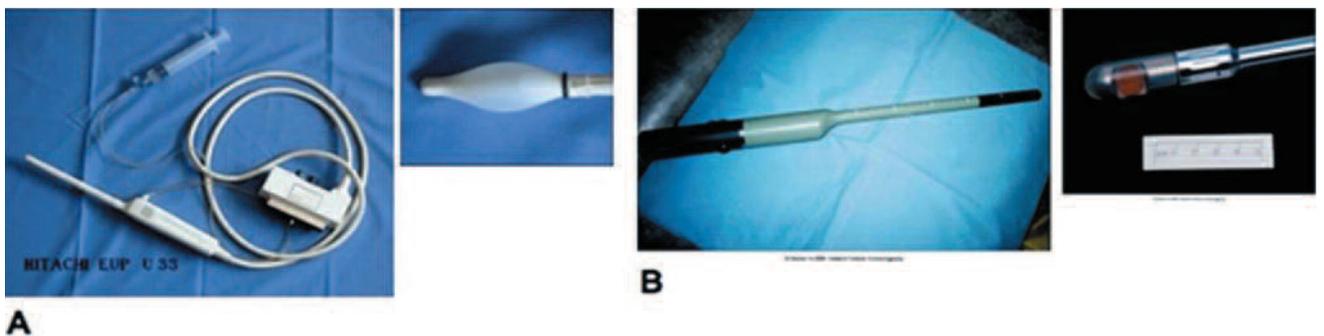
**Fig. 2 - Sistema Mini-sonda.**

diferentes dos endoscópios convencionais. Os aparelhos de visão endoscópica oblíqua, semelhante à dos duodenoscópios, tornam as manobras de entubação e progressão parcialmente cegas. A EE utiliza ecoendoscópios de diferentes marcas e modelos que apresentam propriedades ópticas e ultra-sonográficas próprias.

As mini-sondas e as sondas de abordagem ano-rectal constituem outros dois meios de ultra-sonografia endoluminal, com características e aplicabilidade em situações específicas. As mini-sondas de alta frequência, introduzidas pelos canais acessórios dos endoscópios convencionais, têm diâmetro externo entre 2 e 2,4 mm e produzem um varrimento radial de 360°. Estão equipadas com transdutores mecânicos de 12, 20 e 30 MHz e proporcionam a resolução

de imagem de estruturas superficiais, dado que a sua capacidade de penetração está limitada a 1 - 2 cm de profundidade. Conseqüentemente, é particularmente útil na avaliação de lesões da mucosa, submucosa e intra-ductais, sendo o seu diminuto calibre uma característica necessária à avaliação de estenoses luminiais que não são franqueáveis com EE convencionais. Como desvantagem decorre a sua grande fragilidade, limitando a sua vida média a cerca de 50 exames (Fig. 2).

O sistema ano-rectal é composto por sondas rígidas (*Bruel-Kjaer*®, *BK*®, *HITACHI*®) com transdutor ultra-sonográfico na extremidade distal, sem óptica endoscópica, que produz uma imagem linear ou radial (270° ou 360°), em tempo real (Fig. 3). A abordagem ultra-sonográfica



**Fig. 3 - Sistemas Ano-Rectal: (A) *HITACHI*®; (B) *BK medical*®.**

do recto e do canal anal também pode ser realizada com ecoendoscópios altos flexíveis. Neste caso, a técnica utilizada é semelhante à das sondas rígidas, fazendo progredir o aparelho acima da lesão mas sob visão endoscópica directa. Tem a vantagem de se poder movimentar, orientar e posicionar o transdutor exactamente sobre a lesão ou área que se pretende estudar.

**INDICAÇÕES**

A lista de indicações comuns para a realização de ecoendoscopia pode ser organizada por motivos diagnósticos e terapêuticos:

- diagnóstica e diagnóstica com intervenção na avaliação da parede gastrointestinal (Parte I) e das estruturas extra-parietais (Parte II);
- PAAF, biópsia trucut, aspiração de fluídos, injeção com agulha fina - Quadro 1
- intervenção terapêutica em indicações estabelecidas ou, ainda, em avaliação experimental; utilizam métodos de injeção, dre-

nagem, ressecção e terapia anti-tumoral (Parte III) - Quadro 2

Com a associação de novas tecnologias ao equipamento habitual, nomeadamente a ultra-sonografia tridimensional (3D), a sono-elastografia e o uso de contrastes (ex: contraste-*sono-vue®*), o leque de indicações poderá, ainda, alargar-se no futuro próximo.

**INDICAÇÕES PARA ECOENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA/DIAGNÓSTICA COM INTERVENÇÃO**

**AVALIAÇÃO DA PAREDE GASTROINTESTINAL**

A possibilidade de visualizar a parede do tubo digestivo como uma série de camadas concêntricas de diferentes ecogenicidades e com correlação histológica constitui a

<b>Quadro 1. Indicações para ecoendoscopia diagnóstica / diagnóstica com intervenção.</b>
<b>I- AVALIAÇÃO DA PAREDE GASTROINTESTINAL</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estadiamento de neoplasias</li> <li>2. Anomalias subepiteliais (submucosas)</li> <li>3. Outras anomalias</li> </ol>
<b>II- AVALIAÇÃO DAS ESTRUTURAS EXTRA-PARIETAIS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doença pancreatobiliar                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benigna: pancreatite crónica/aguda, pancreatite auto-imune, litíase biliar</li> <li>- Potencialmente Maligna: tumores neuroendócrinos/ lesões quísticas do pâncreas</li> <li>- Maligna: adenocarcinoma, tumores biliares e ampulares</li> </ul> </li> <li>2. Lesões do mediastino posterior massas, adenopatias, neoplasia pulmonar de não pequenas células</li> <li>3. Doença peri-anal fistulas e abscessos, incontinência fecal</li> <li>4. Anomalias por outros estudos de imagem hepáticas, ascite, supra-renal esquerda, quistos de duplicação</li> </ol>

<b>Quadro 2. Indicações para ecoendoscopia terapêutica<sup>o</sup>.</b>
<b>A. INJEÇÃO</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neurólise / bloqueio do plexo celíaco *</li> <li>2. Toxina botulínica na acalásia</li> <li>3. Terapia na hemorragia digestiva alta</li> <li>4. Esteróides nas estenoses refractárias</li> <li>5. Ablação de quistos do pâncreas e tumores neuroendócrinos</li> </ol>
<b>B. DRENAGEM</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pseudoquisto do pâncreas *</li> <li>2. Biliar e pancreática</li> <li>3. Abscessos</li> <li>4. Gastrostomia percutânea</li> </ol>
<b>C. RESSECÇÃO</b>
<b>D. TERAPIA TUMORAL</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Implantação de marcadores radiográficos (<i>fiducials</i>)</li> <li>2. Radiofrequência e terapia fotodinâmica</li> <li>3. Braquiterapia</li> </ol>

\* estabelecidas



**Fig. 4 - EE radial da parede gástrica (5 camadas com ecogenicidades distintas).**

base para a maioria das indicações da EE discutidas nesta secção (Fig. 4). Embora a etiologia da maior parte das lesões parietais possa ser identificada por via endoscópica, alguns espessamentos e a maioria das lesões subepiteliais e compressões extrínsecas beneficiam da EE para o esclarecimento da sua natureza. A EE pode ser necessária para confirmação da malignidade com recurso à EE-PAAF de intervenção diagnóstica e é, hoje, considerada como determinante para o estadiamento locoregional TNM das neoplasias mais frequentes da parede digestiva.

### 1. ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS DA PAREDE GASTROINTESTINAL

As lesões malignas da parede gastrointestinal são frequentemente estadiadas segundo o sistema TNM, desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que se baseia na determinação da profundidade de invasão tumoral parietal (estadio T), na presença ou ausência de adenopatias metastáticas regionais (estadio N) e na existência ou não de metástases à distância (estadio M). A EE constitui uma técnica minimamente invasiva e com elevada acuidade no estadiamento T e N das neoplasias gastrointestinais, que estejam localizados dentro das capacidades de abordagem e resolução do equipamento ecoendoscópico aplicado. Em particular, foi demonstrada a sua superioridade relativamente à TC no estadiamento T e N de neoplasias da parede digestiva e pancreatobiliar<sup>3,4</sup>. A EE é, na verdade, o método mais sensível para o estadiamento locoregional do cancro do esófago, estômago e recto<sup>1</sup>. Adicionalmente, a possibilidade de realização de EE-PAAF de efusões peritoneais e pleurais, de lesões nodulares he-

páticas e de adenopatias, especialmente as do mediastino e tronco celíaco, acrescentam potencial participação na avaliação do estadio M. O estadiamento obtido mediante a realização de EE pode contribuir, de modo significativo, na determinação da ressecabilidade endoscópica ou cirúrgica de uma neoplasia epitelial da parede digestiva, bem como na avaliação da necessidade de terapêutica neoadjuvante<sup>1</sup>.

A escolha final da metodologia de estadiamento deverá depender, no entanto, das características do doente, da experiência e acessibilidade locais e, também, da possível complementaridade das diversas técnicas actualmente disponíveis.

### A. NEOPLASIAS DO ESÓFAGO

A importância do estadiamento está relacionada com a determinação do prognóstico e com a selecção da terapêutica mais apropriada. A EE constitui o método com maior acuidade diagnóstica no estadiamento T (uT1-4 de 75 - 85%) e N (uN de 68 - 86%) da neoplasia do esófago. Tem ainda um papel fundamental na avaliação da presença de adenopatias na região do tronco celíaco, virtualmente sinónimo de natureza maligna. Importa ter em conta que a acuidade diagnóstica difere entre os estádios T, sendo geralmente superior para os tumores T3 - 4 e menor para os estádios T2 (acuidade de 65 - 73%), possivelmente em consequência da dificuldade na detecção de focos de invasão microscópica subjacente à camada muscular própria ou alterações inflamatórias peritumorais<sup>5</sup>. Porém, a realização de EE convencional mostra-se inadequada para o estadiamento T1 pré-mucosectomia, i.e. para a diferenciação entre T1m (limitado à mucosa) e T1sm (atingimento da submucosa), o qual deverá ser realizado com recurso a EE por mini-sonda. A presença de adenopatias mediastínicas ou na região do tronco celíaco de dimensões superiores a 10 mm, hipocogénicas, esféricas e com limites bem definidos, num doente portador de neoplasia maligna do esófago, constitui um forte indício de metastização ganglionar a esse nível (acuidade de 80%, na presença da totalidade destes aspectos), com um importante impacto prognóstico negativo e taxas de cura cirúrgica inferiores a 10%<sup>5</sup>. Contudo, a existência de todas estas características ultra-sonográficas surge apenas em 25 - 40% dos gânglios linfáticos metastáticos, o que explica o espectro da acuidade uN de 68 - 86% neste contexto. A utilização da EE-PAAF veio aumentar a acuidade diagnóstica do estadiamento uN de gânglios linfáticos mediastínicos para 85 - 93%, com sensibilidade muito elevada e especificidade próxima de 100% no caso de PAAF-EE dos gânglios linfáticos celíacos<sup>5</sup>. Não obstante a importância da EE na determinação da necessidade de terapêutica neoadjuvante (T3 ou N1), a sua acuidade diagnóstica diminui quando é realizada para reavaliação pós-tratamento, dada a incapacidade de diferenciar entre tumor residual e alterações inflamatórias ou fibróticas. Por este motivo a resposta à terapia neoadjuvante deverá ser efectuada, preferen-

cialmente, por PET *Scan* ou EE tridimensional<sup>6</sup>.

Salientam-se duas importantes limitações da EE como método de estadiamento das neoplasias esofágicas. A primeira diz respeito à necessidade de franquear a lesão de forma a realizar um estadiamento correcto, o que requer, frequentemente, a dilatação prévia da estenose, condicionando um risco acrescido de perfuração durante a realização da EE. A segunda surge quando o objectivo de puncionar uma massa ou gânglio adjacente é impedida pela presença da lesão tumoral primitiva no trajecto da agulha, pois condiciona um resultado citológico inconclusivo dado o potencial de ser falsamente positivo.

Embora a EE seja superior à PET ou TC no estadiamento locorregional, estas têm vantagem na detecção de metastização hepática ou pulmonar. Por este motivo, parece lógica a realização de EE apenas se a TC ou a PET não revelarem metástases à distância. Um estudo recente revelou que a combinação de TC, PET e EE reduz o número de cirurgias desnecessárias de 44 para 21%<sup>7</sup>.

## B. NEOPLASIAS DO ESTÔMAGO

### B1. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Os tumores malignos da junção gastro-esofágica e cárdia devem ser estadiados por EE de modo similar aos do esôfago. Em países como o Japão e Coreia que têm programas de rastreio e que detectam frequentemente neoplasias iniciais do estômago, o uso de EE por mini-sonda tem um papel importante no estadiamento T1 e na selecção dos doentes que devem ser submetidos a ressecção mucosa / dissecação submucosa endoscópica. Alguns desvios na acuidade de estadiamento destas lesões iniciais poderão ser corrigidos pelos recentes avanços tecnológicos, como as mini-sondas de 30 MHz, que permitem individualizar a camada muscular da mucosa, e a EE tridimensional. No estudo de neoplasias localmente avançadas o valor da EE é bastante mais limitado. A acuidade do estadiamento T é globalmente inferior ao das neoplasias do esôfago, devido a problemas inerentes ao estadiamento uT2, por dificuldade na diferenciação entre a serosa e subserosa, com frequente infra ou sobre-estadiamento T3 - 4<sup>1</sup>. A nova revisão da AJCC considera as lesões que invadem a muscular própria como T2a e T2b quando há atingimento da subserosa, sendo T3 os tumores que penetram a serosa. O valor clínico do estadiamento T é questionável, dado que a maioria dos doentes são submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa ou mesmo paliativa, independentemente dos achados ultrasonográficos. Ocasionalmente, a EE permite esclarecer a possível invasão pancreática ou do lobo esquerdo do fígado não estabelecida pela TC. A acuidade da EE no estadiamento T do adenocarcinoma gástrico é em média de 80%, variando entre 67% e 92%. Para melhorar a acuidade do estadiamento T deve-se procurar reduzir ao máximo os efeitos dos artefactos provocados pelo ar, o que pode acontecer com o preenchi-

mento do balão ou do próprio estômago com água. Contudo, em tumores volumosos, pode não ser possível avaliar a totalidade da invasão em profundidade. Apesar das limitações descritas, a EE persiste como o método não cirúrgico com maior acuidade na determinação do grau de invasão, sendo superior à TC convencional (acuidade de 42%) e TC helicoidal (acuidade de 76%)<sup>8</sup>.

Quanto ao estadiamento N, dependente do número de gânglios atingidos a EE apresenta uma sensibilidade de 60% para uN1 (1 - 6 gânglios atingidos) e 67% para uN2 (7 - 15 gânglios atingidos)<sup>5,9</sup>. Se houver atingimento de mais de 15 gânglios será uN3.

Quando se avalia um doente com neoplasia gástrica potencialmente avançada é importante identificar as situações uT4, uN2-3 e M1, por serem aquelas que têm maior impacto no prognóstico e tratamento. Apesar do adenocarcinoma gástrico ocorrer em formas clínicas e histológicas diferentes, com aspectos ultra-sonográficos próprios, como é o caso da linite plástica com espessamento das camadas submucosa e muscular própria, o sistema de estadiamento que é habitualmente aplicado é o TNM.

### B2. LINFOMA GÁSTRICO

A maioria dos linfomas não-*Hodgkin* extranodais tem origem no tecido linfóide associado à mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT), sendo mais frequentes no estômago. Trata-se de uma doença com um padrão inicial de crescimento horizontal seguido de progressão em profundidade, na parede digestiva e, posteriormente, através do sistema linfático. A determinação da espessura da parede gástrica e a capacidade de identificação das 5 camadas ultrasonográficas oferece grande precisão na avaliação da invasão em profundidade (uT) com acuidade, sensibilidade e especificidade de 95%, 89% e 97%, respectivamente<sup>5,10,11</sup>. Igualmente importante é a elevada acuidade diagnóstica da EE na avaliação de gânglios linfáticos locorregionais (estadiamento uN, com critérios análogos aos definidos para as neoplasias do esôfago), variando desde 77% até 83%. Melhores resultados podem obter-se com a realização da EE-PAAF quando é combinada com estudos de citometria de fluxo e imunocitoquímica<sup>10</sup>. Para além do seu papel no estadiamento do linfoma gástrico, foi amplamente demonstrada a capacidade da EE na predição da probabilidade de remissão após erradicação do *Helicobacter pylori* em doentes com doença limitada às três primeiras camadas ultra-sonográficas (i.e. até à submucosa inclusivé). A EE também revelou grande utilidade na monitorização da resposta à terapêutica, embora por critérios não consensuais. Estão definidos como indicadores de regressão da doença a redução na espessura da parede, o aumento da sua ecogenicidade e/ou normalização da estratificação ultra-sonográfica, bem como a ausência ou redução do número de gânglios linfáticos com características suspeitas<sup>10</sup>.

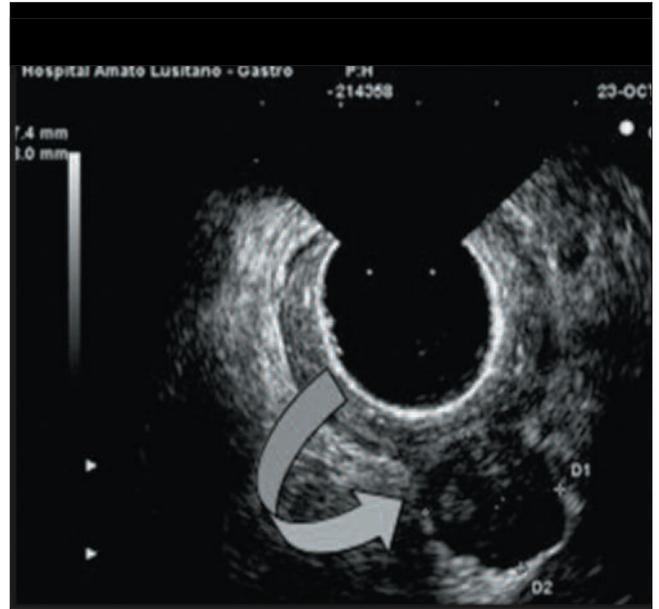


**Fig. 5 - EE radial evidenciando neoplasia do recto (uT3 N1).**

De modo inverso, a manutenção de espessamento parietal após tratamento associa-se a provável persistência de doença, não obstante eventual negatividade de biópsias da mucosa<sup>5</sup>. Não existem recomendações universais quanto à vigilância após tratamento bem sucedido do linfoma gástrico, sugerindo-se, no entanto, a realização de EE a cada 6 meses durante os primeiros 2 anos, dado que é neste intervalo crítico que o risco de recorrência é mais elevado<sup>10</sup>.

### C. NEOPLASIA DO RECTO

Das indicações para a realização da ultra-sonografia endo-rectal (UER) faz parte a avaliação de pólipos volumosos ou neoplasias uT1 de pequenas dimensões, tendo por objectivo a realização de uma ressecção endoscópica ou excisão transanal<sup>19</sup>. A UER, quer com sondas rígidas ou recurso a ecoendoscópios flexíveis, neste caso com a possibilidade de identificar a presença de metastização ganglionar a nível dos vasos ilíacos, apresenta-se como a modalidade de eleição na avaliação do carcinoma rectal localmente invasivo. Na determinação do grau de penetração da parede, do envolvimento do esfíncter anal e na detecção de adenopatias metastáticas peri-rectais, apresenta acuidades diagnósticas no estadiamento uT e uN da ordem dos 83% e 70 - 75%, respectivamente<sup>5,12</sup>. Neste âmbito, tal como acontece nas neoplasias do tracto digestivo superior, pode ocorrer um sobre-estadiamento em consequência da incapacidade de diferenciar a infiltração tumoral da inflamação paraneoplastica, ou infra-estadiamento relacionado com eventuais focos microscópicos não visualizados. Este fenómeno é mais notório a nível da penetração da muscular própria, pelo que as acuidades diagnósticas di-



**Fig. 6 - EE radial evidenciando recidiva de neoplasia recto.**

ferem a este nível entre uT3-4 - 90% e uT2 - 73% (Fig. 5)<sup>12</sup>. De modo similar, a diferenciação entre adenopatias malignas e inflamatórias pode não ser absoluta, pelo que, na presença de uT1, preconiza-se a realização de EE-PAAF de adenopatias perirectais para confirmação da metastização<sup>13</sup>. Dado que mais de metade das adenopatias malignas peri-rectais têm menos de 5 mm de diâmetro e que a cadeia ganglionar normal não é habitualmente identificada, no carcinoma rectal o tamanho limite dos gânglios suspeitos de invasão maligna passa de 10 para 5 mm.

O estadiamento locorregional pré-operatório do carcinoma do recto por UER é fundamental na determinação do tipo de cirurgia a realizar, ao contrário das neoplasias com origem no cólon. As opções cirúrgicas também têm em conta a localização alta ou baixa do tumor, considerando o limite de separação os 2 cm acima da linha dentada. Assim, as decisões que têm por base o estadiamento TNM são:

- uT2 No alto: ressecção anterior do recto (RAR);
- uT2 No baixo: excisão transanal ou ressecção abdómino-perineal (RAP);
- uT2-3 N1 alto: RAP; uT2-3 N1 baixo: radioterapia seguido de RAP;
- uT4 No-2: radioquimioterapia seguido de RAP (18).

Globalmente, a UER demonstra uma acuidade superior à TC e equivalente à ressonância magnética (RM) no estadiamento do carcinoma do recto, embora a presença de estenose luminal pelo tumor impossibilite um correcto estadiamento endo-rectal em cerca de 14% dos doentes<sup>5</sup>. O re-estadiamento por EE após terapêutica neoadjuvante tem grandes limitações, designadamente a inflamação e a necrose relacionadas

com a quimioterapia, assim como, o edema e fibrose pós-irradiação, por terem aspectos ultra-sonográficos sobreponíveis aos do tecido maligno, de que resulta um natural sobre-estadiamento.

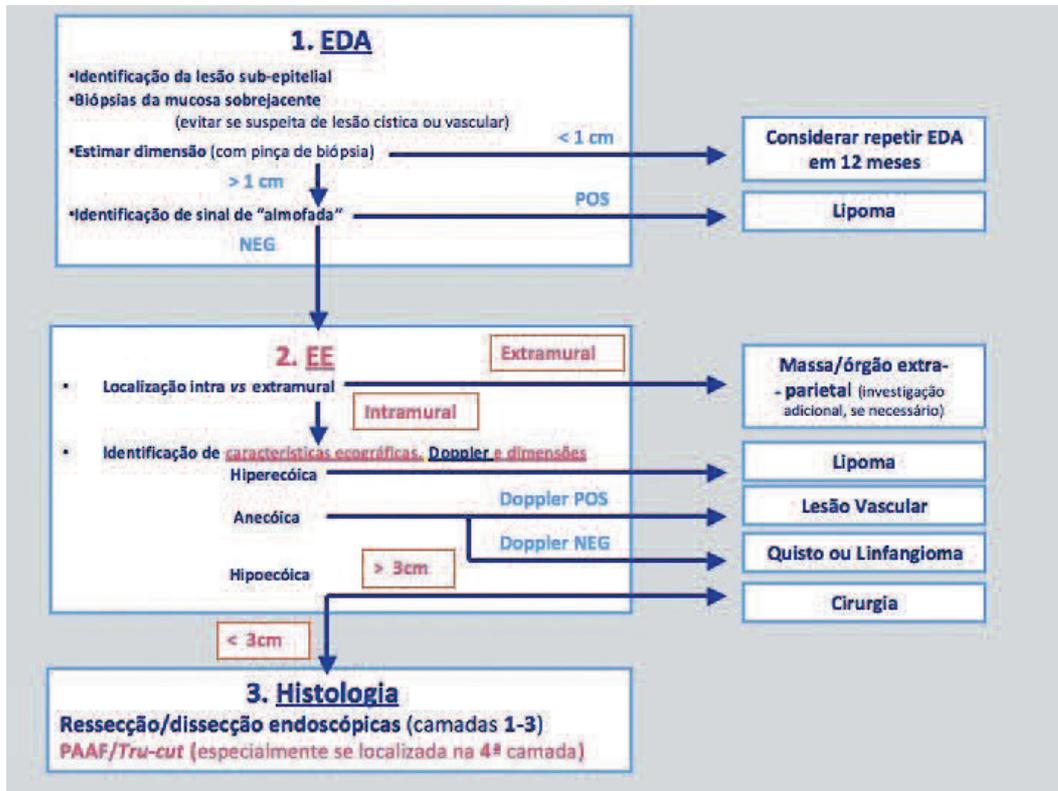
Na recorrência locorregional no local da anastomose, mais frequentemente com origem extraluminal, a UER tem uma sensibilidade próxima de 100% (vs. 85% da TC) na detecção precoce da recidiva local pós-operatória, a qual pode ser inequivocamente confirmada mediante realização de EE-PAAF (Fig. 6)<sup>5,13</sup>.

## 2. ANOMALIAS SUBEPITELIAIS

As protrusões ou abaulamentos da parede do tracto digestivo, incidentalmente identificadas por endoscopia, eram tradicionalmente consideradas benignas e, habitualmente, relatadas como lipoma ou leiomioma. A estratificação ultra-sonográfica hipo e hiperecogénica da parede digestiva, minuciosamente obtida por EE, numa sucessão mínima de cinco camadas e resultante das diferenças de impedância acústica das diversas componentes his-

tológicas, tornou possível distinguir a origem da lesão apesar da fina espessura parietal. Esta nova capacidade técnica associada à possibilidade de avaliar a ecomorfologia das lesões subepiteliais (LSE) criaram a necessidade de uma clara classificação etiológica, baseada na sua natureza neoplásica ou não neoplásica. Esta diferenciação é hoje entendida como fundamental, dado que algumas das lesões neoplásicas são malignas ou têm potencial de malignidade, sendo imprescindível a sua triagem tendo em vista a orientação clínica mais adequada. A diversidade de decisões clínicas daí resultante está longe de ser consensual, variando entre o seguimento endoscópico ou ecoendoscópico, estudo citohistopatológico de material colhido por punção e exérese endoscópica ou cirúrgica. A EE é pois o procedimento de imagem de eleição para caracterizar este universo de anomalias, estejam elas no tracto digestivo alto ou baixo, sejam compressões extrínsecas de origem extraparietal ou especificamente subepiteliais, inadequadamente denominadas submucosas. Em 2005 foi publicado por *Alexander Eckardt*

Quadro 3. Avaliação de lesões subepiteliais<sup>14</sup>.



EDA - endoscopia digestiva alta; EE - ecoendoscopia; Pos - positivo; Neg - negativo

um algoritmo de estudo sistemático das LSE, que é apresentado no Quadro 3<sup>14</sup>. Recomendações mais recentes são dirigidas a segmentos específicos do tracto digestivo ou lesões de um determinado tipo.

### CARACTERÍSTICAS DAS LESÕES SUBEPITELIAIS

Estima-se que seja identificada uma LSE com a realização de trezentas endoscopias, quase sempre assintomática e mais frequentemente recoberta de mucosa normal. A EE permite diagnosticar compressões extrínsecas à parede digestiva, sejam órgãos ou lesões adjacentes, com uma acuidade diagnóstica próxima de 100%, constituindo o primeiro passo da investigação destas anomalias. Caso seja evidente a presença de uma LSE com origem parietal segue-se a análise ultra-sonográfica para determinação da sua natureza. Neste caso é importante determinar a camada parietal donde se origina, incidindo a observação ultra-sonográfica na fronteira entre a parede digestiva normal e o início da lesão, a denominada zona de transição. A conjugação de características ecomorfológicas da LSE, tal como o tamanho, a ecogenicidade interna e a regularidade dos contornos, associadas ao aspecto endoscópico e ao segmento digestivo da sua localização, podem contribuir para um diagnóstico etiológico presuntivo. A frequência da sua distribuição no tracto digestivo é significativamente diferente, sendo respectivamente de 59%, 29% e 12% no estômago, esófago e duodeno.

A descrição endosonográfica destas lesões tem por base conhecimentos sobre ecofísica, artefactos e semiologia ultra-sonográfica. Uma vez aplicados à parede digestiva, à semelhança da ultra-sonografia digestiva de abordagem abdominal, permitem correlacionar uma lesão anecogénica com a sua natureza quística ou vascular, a hiperecogénica com a provável etiologia lipomatosa e a lesão hipocogénica como uma lesão sólida com origem miogénica, neuronal ou outra, como é o caso do tumor do estroma gastrointestinal (GIST). Mesmo assim, para a maioria das LSE sólidas, com eventual excepção dos lipomas, os achados ultra-sonográficos não permitem determinar com exactidão a sua natureza e potencial de malignidade. No entanto, tem sido descrita uma acuidade diagnóstica da EE até 77%, tendo em conta a concordância EE-patologia e obrigando, frequentemente, à obtenção de um diagnóstico tecidual. O estudo do material recolhido no interior da lesão através de punção guiada por EE permite aumentar a capacidade diagnóstica, estando dependente do tipo de lesão e da avaliação que é possível efectuar no material adquirido. Quando obtido por EE-PAAF pode permitir o estudo exclusivamente citológico, eventualmente histológico se recolhida microbiópsia, servindo para distinguir entre uma lesão benigna ou maligna sem determinar, muitas vezes, o tipo de LSE<sup>18</sup>. Se for usada uma agulha de biópsia *trucut* o fragmento permite habitualmente realizar histologia e análise imunohistoquímica, não sendo garantido que possa determi-

nar o índice mitótico (IM) com acuidade suficiente para prever o potencial de malignidade, no caso de se tratar de um GIST. No entanto, o interesse clínico da punção deve ser previamente considerado no contexto das boas práticas da medicina, como é o caso de lesões hipocogénicas com origem na 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> camadas e, sobretudo, para esclarecer o tipo histológico em situações de LSE com aspectos ultra-sonográficos atípicos. A escassez de material recolhido por punção, o que mais frequentemente ocorre nas lesões com consistência fibrótica e de menores dimensões (menos de 2 cm), dificulta a determinação do potencial de malignidade mas poderá vir a ser compensada pela previsível utilização de marcadores moleculares e genéticos. A ressecção endoscópica das lesões com dimensões inferiores a dois centímetros e com origem nas 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> camadas constitui uma alternativa, cada vez mais recomendada, quando se necessita de um diagnóstico histológico de lesões mais difíceis de classificar.

Entre as lesões benignas encontra-se o lipoma, com origem na camada submucosa e localização mais frequente no estômago, duodeno e recto. O aspecto endoscópico característico é o de uma lesão subepitelial de tonalidade amarela que deixa uma indentação à superfície quando levemente pressionada com uma pinça de biópsia. Na EE surge como uma massa hiperecogénica, de margens regulares, na dependência da 3<sup>a</sup> camada (submucosa) sendo este seu aspecto patognomónico (Fig. 7A). A elevada acuidade desta técnica no diagnóstico do lipoma dispensa a realização de biópsias endoscópicas convencionais ou aspiração com agulha fina para confirmação etiológica<sup>15</sup>. Outra lesão neoplásica benigna, embora com alguns casos relatados de malignidade, é o tumor de células granulares, que têm origem nas células de *Schwann* ou do músculo liso. Em 95% dos casos têm menos de 1 cm de diâmetro e está tipicamente localizado no segmento distal do esófago, menos frequentemente no estômago e cólon. Na endoscopia tem coloração amarela e à EE revela-se como uma lesão hipocogénica oval que tem origem nas 2<sup>a</sup> (mucosa profunda) e/ou 3<sup>a</sup> camadas<sup>15</sup>. O leiomioma é um tumor benigno sem potencial de malignidade com origem na muscular da mucosa ou mais frequentemente na 4<sup>a</sup> camada (muscular própria), composto por células musculares lisas bem diferenciadas. Está mais frequentemente localizado no esófago e cárdia onde representa 98% das LSE com origem mesenquimatosa muscular, tendo no estômago e duodeno uma frequência muito inferior ao do GIST (raro no estômago), coexistindo, no entanto, no recto. A sua caracterização histopatológica é baseada em métodos imunohistoquímicos que identificam imunorreactividade para a expressão da desmina e da alfa actina do músculo liso. À EE é uma lesão hipocogénica e homogénea, arredondada ou ovóide, bem delimitada, que pode apresentar calcificações. Outra lesão mesenquimatosa benigna, mas com origem neural, é o *schwannoma*. Localiza-se sobretudo no segmento proximal do estômago e o diagnóstico imunohistoquímico depende da expres-

são da proteína S-100. O aspecto à endossonografia é sobreponível ao dos outros tumores do mesênquima, sendo a sua localização na 3<sup>a</sup> ou 4<sup>a</sup> camadas. Uma anomalia classificada como não neoplásica é o pâncreas heterotópico, também conhecido como resto pancreático, a segunda LSE do estômago mais frequente. Ela está tipicamente localizada no antro gástrico a poucos centímetros da junção gastro-duodenal e o aspecto endoscópico é o de uma LSE com umbilicação central, característica a favor do diagnóstico. Na EE surge como uma lesão hipocogénica ou de ecogenicidade mista, com margens imprecisas e que envolve múltiplas camadas (2<sup>a</sup> - 3<sup>a</sup> e/ou 4<sup>a</sup>). A identificação de estruturas ductais no interior da lesão é um achado característico mas observado em poucos casos<sup>15</sup>. Outras LSE benignas consideradas não neoplásicas, anecogénicas e de características líquidas, podem ter natureza vascular como as varizes ou corresponderem a lesões quísticas de vários tipos. Estas têm forma arredondada ou ovóide, são deformáveis à compressão e, quando se localizam na 3<sup>a</sup> camada, são classificadas como submucosas. Se apresentarem um revestimento parietal com 3 a 5 camadas ultra-sonográficas denominam-se quistos de duplicação, constituindo um defeito do desenvolvimento embrionário da parede digestiva. Uma lesão quística com localização no quadrante parietal direito do segmento inferior do esófago, na dependência da 3<sup>a</sup> ou 4<sup>a</sup> camadas e diâmetro ente 2 e 6 cm, é muito sugestiva de tratar-se de um quisto broncogénico. Outra formação quística que se pode identificar na 3<sup>a</sup> camada da parede duodenal é o linfangioma. A punção aspirativa das formações quísticas está associada a um risco acrescido de infecção (15%) pelo que deve ser precedida de antibioterapia profiláctica. Dentro das LSE não neoplásicas pode ainda identificar-se a hiperplasia das glândulas

de *Brunner* no bulbo e o pólipo fibróide inflamatório. Esta rara LSE que se localiza no antro gástrico e bulbo é composta de tecido fibroso e um infiltrado inflamatório eosinofílico. À EE tem origem na 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> camadas, é tipicamente hipocogénica e homogénea, excepcionalmente hiperecogénico quando muito vascularizado, e tem contornos imprecisos. A endometriose rectal apresenta-se como uma lesão hipocogénica e heterogénea, de forma triangular, constituindo uma massa na dependência da 4<sup>a</sup> camada da parede anterior do segmento médio do recto ou entre o recto e o útero e/ou vagina. Em quase metade dos casos há atingimento da subserosa, tratando-se de uma LSE que é identificada em 30% das mulheres com endometriose profunda.

O tumor do estroma gastrointestinal (GIST) representa a maioria das LSE neoplásicas com comportamento de lesão maligna ou com potencial de malignidade. Sendo o tumor mesenquimatoso mais comum é, também, o mais frequente no estômago, constituindo 70% das lesões com mais de 2 cm deste segmento digestivo, tornando a sua identificação prioritária tendo em conta o imprevisível potencial de malignidade. Excepcionalmente é encontrado no esófago (1%), raramente no cólon e recto, estando 65% das lesões localizadas no estômago e 25% no intestino delgado. Estima-se que 10 a 30% dos casos de GIST sejam malignos no momento do diagnóstico, desconhecendo-se os factores de risco que determinam a sua degenerescência maligna. Ao exame ecoendoscópico surge moderadamente hipocogénico e bem delimitado, muitas vezes homogéneo, em continuidade com a 4<sup>a</sup> camada, embora a determinação exacta da camada de origem possa ser difícil de determinar (Fig. 7B). Estes aspectos ultra-sonográficos tornam-se frequentemente atípicos em lesões de grandes dimen-

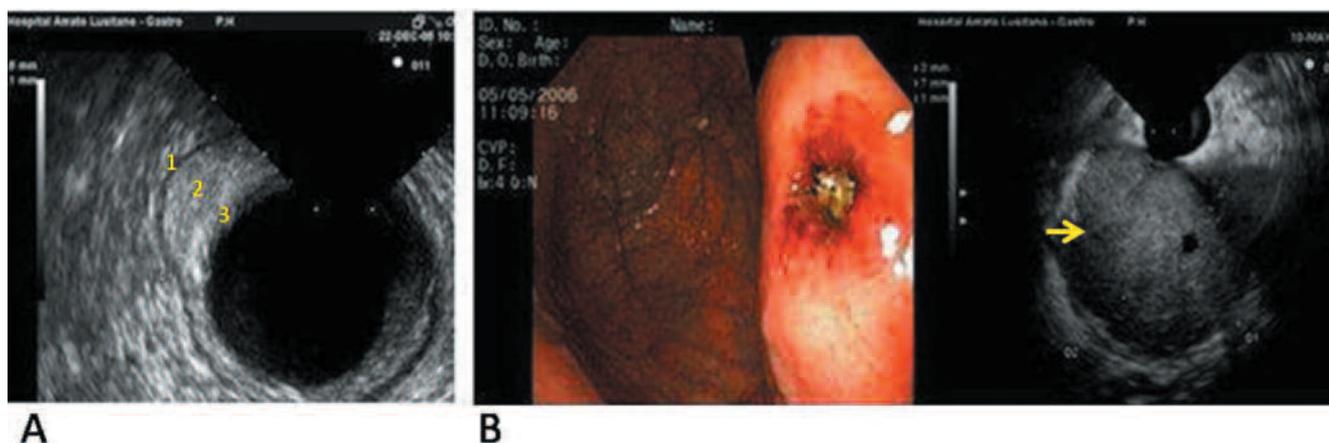


Fig. 7 - EE radial da parede gástrica: (A) Lipoma (à esquerda) (B) aspecto por endoscopia digestiva alta (ao centro) e ecoendoscopia (à direita) de GIST (→).

sões. Alguns aspectos ultra-sonográficos estão associados a maior risco de malignidade, como é o caso de lesões com dimensões superiores a 3 ou 4 cm e a presença de contornos irregulares. Menor valor predictivo de malignidade tem a presença, no interior da lesão, de focos ecogênicos, espaços quísticos que podem corresponder a degenerescência quística ou necrose, mucosa ulcerada e presença de linfonódulos adjacentes. A combinação de alguns destes aspectos pretende determinar critérios ultra-sonográficos de malignidade, não existindo, até agora, concordância entre os investigadores. O diagnóstico histológico depende da presença de imunorreatividade ao antigénio CD 117 (c-kit) presente em 95% dos casos, um receptor de membrana com actividade tirosina quinase com expressão nas células intersticiais de *Cajal*. A positividade à expressão do CD34 é detectada em 80% das lesões e há negatividade para a actina, desmina e proteína S-100. Relativamente ao potencial de malignidade quantificado pelo índice mitótico (IM > 5/50 campos de grande ampliação), pode ser melhor determinado em amostra colhida por biópsia *trucut*, embora o seu resultado não seja sempre coincidente com a avaliação na peça operatória. O tumor carcinóide é um tumor neuroendócrino com potencial de malignidade e origem nas células enterocromafins da parede digestiva. Com comportamento diferente se for único ou múltiplo, tem origem na mucosa, penetrando a muscular da mucosa e formando uma lesão submucosa. Na endoscopia surge como uma massa arredondada, de cor amarela e superfície lisa, que pode ter uma depressão eritematosa ou ulceração central. Ao contrário de outros tumores submucosos o diagnóstico pode, frequentemente, ser obtido com biópsia endoscópica convencional. O aspecto ultra-sonográfico é o de uma lesão sólida hipocogénica e homogénea, bem circunscrita, na dependência da 2ª e 3ª camadas, tendo mais frequentemente tamanho inferior a 2 cm<sup>15</sup>. Entre outras lesões malignas ou com potencial de malignidade deve ser considerado o linfoma, sendo mais rara a LSE de natureza metastática, leiomioma ou tumor glómico<sup>20</sup>. Este pode aparecer tipicamente no estômago e tem origem nas células musculares lisas da parede vascular. Habitualmente é considerada uma lesão benigna mas tem potencial de malignidade. À EE encontra-se na dependência da 3ª e/ou 4ª camadas, é hipocogénica e tem contornos bem delimitados.

De uma forma geral a distribuição de LSE benignas e malignas tem uma frequência diferente nos diversos segmentos do tracto digestivo, tendo a malignidade uma incidência muito baixa no esófago (1%) e duodeno (5%), sendo mais elevada no estômago (16%).

Como regra a EE deve ser sistematicamente realizada em antecipação de uma ressecção endoscópica da LSE, já que a exérese de lesões com origem na 4ª camada acarreta um risco inaceitável de perfuração. O seguimento por EE de pequenas LSE assintomáticas e sem sinais ultra-sonográficos de malignidade tem tido uma aplicação crescente mas deve, ainda, ser individualizada<sup>1,16</sup>.

### 3. OUTRAS ANOMALIAS

A EE pode ter valor diagnóstico na avaliação de uma outra variedade de condições benignas ou potencialmente malignas do estômago e duodeno, tais como o espessamento de pregas gástricas de várias etiologias ou de adenomas do duodeno e região peri-ampolar. Na avaliação das pregas gástricas espessadas, o que é considerado a partir de 4 mm, o diagnóstico deve ter em conta a sua possível natureza inflamatória ou infecciosa, infiltrativa (sarcoidose, gastrite linfocítica, amiloidose, doença de *Crohn*), vascular (gastropatia hipertensiva portal ou varizes gástricas) e outras como a gastrite, doença de *Ménétrier* ou o síndrome de *Zollinger-Ellison*). Para o diagnóstico diferencial a EE tem demonstrado a acuidade suficiente para excluir a presença de varizes e identificar as camadas do estômago que estão envolvidas. Quando há apenas envolvimento da camada mucosa as biópsias endoscópicas convencionais podem ser suficientes para o diagnóstico, sendo o mais comum tratar-se de uma situação benigna. Pelo contrário, o atingimento da muscular própria na ausência de ulceração é fortemente sugestivo de malignidade. Como regra geral, quando as anomalias atingem a segunda camada as biópsias endoscópicas são habitualmente diagnósticas. Se há envolvimento da segunda e terceira camadas deverá ser considerada a realização de macrobiópsia. Se houver atingimento da quarta camada deve suspeitar-se, com grande probabilidade, de etiologia maligna pelo que deverá ser realizada EE-PAAF ou mesmo cirurgia perante resultados citohistológicos negativos. Em doentes portadores de esófago de *Barrett* com displasia de alto grau ou com suspeita de adenocarcinoma intramucoso a EE pode identificar um espessamento focal ou irregularidade da segunda camada com eventual invasão da camada submucosa, precisão apenas possível com a utilização de mini-sonda de 20 MHz.

### CONCLUSÃO

A EE é um exame de excelência na abordagem da patologia benigna e maligna da parede digestiva. Em doentes com neoplasia do esófago, estômago ou recto provou ser globalmente eficaz na avaliação do grau de invasão em profundidade bem como na identificação de adenopatias localregionais ou à distância. Desta forma, pode ser determinante na decisão do potencial de ressecabilidade de um tumor ou na identificação de recorrência pós-operatória. Em doentes com linfoma gástrico a EE permite avaliar a profundidade, extensão longitudinal e envolvimento ganglionar, dados que são determinantes do plano terapêutico. Para os linfomas MALT de baixo grau a EE permite identificar os doentes que previsivelmente respondem ao tratamento do *Helicobacter pylori*, assim como é útil na detecção de doença residual ou recorrência após tratamento.

A EE é o melhor método de imagem na abordagem de lesões subepiteliais do tracto digestivo. Os achados ultra-sonográficos podem proporcionar um diagnóstico presuntivo ou, por outro lado, seleccionar os casos em que a punção-biópsia e a

exérese está indicada. O desenvolvimento da EE proporcionou um diagnóstico mais assertivo e precoce das lesões subepiteliais, o que permite um melhor conhecimento da sua história natural e, desta forma, diferenciar as lesões que requerem vigilância daquelas em que a excisão está indicada<sup>17</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Gan S, Rajan E, Adler D, *et al.* American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Role of EUS, Guidelines. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;66:424-434.
2. Gress FG, Savides TJ Ed. *Endoscopic Ultrasonography*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Limited 2009.
3. Tierney WM, Kochman ML, Scheiman JM. Computed tomography versus endoscopic ultrasonography for staging of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2005;142:590-591.
4. Zhang X, Watson DI, Lally C, *et al.* Endoscopic ultrasound for preoperative staging of esophageal carcinoma. *Surg Endosc* 2005;19:1618-1621.
5. Henry E, Penman ID. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the staging of malignancy. *Cancer Imaging* 2004;4:181-189.
6. Meyers BF, Downey R, Decker P, *et al.* The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:738-745.
7. van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemen HM, *et al.* Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg* 2005;9:54-61.
8. Boter J, Lightdale C, Zauber A, *et al.* Preoperative TNM classification of gastric cancer invasion by endoscopic ultrasonography: comparison of endoscopic ultrasound and dynamic CT. *Radiology* 1991;181:426-432.
9. Puli S, Reddy JK, Antillon MR, *et al.* Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal staging in gastric cancers: a meta-analysis & systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S78. [Abstract 107]
10. Papanikolaou IS, Fockens P. Update on endoscopic ultrasound: How much for imaging, needling, or therapy? *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1416-1424.
11. Caletti G, Ferrari F, Brocchi E, *et al.* Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993;113:14-27.
12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
13. Hünerbein M, Totkas S, Moesta KT, *et al.* The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery* 2001;129:164-169.
14. Eckardt AJ, Wassef W. Diagnosis of subepithelial tumors in the GI tract. Endoscopy, EUS, and histology: bronze, silver, and gold standard? *Gastrointest Endosc* 2005;62:209-212.
15. Owens D, Savides T. Gastrointestinal subepithelial masses. In: Gress FG, Savides TJ, *Endoscopic Ultrasonography*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing Limited 2009;98-109.
16. Bruno M, Carucci P, Repici A, *et al.* The natural history of gastrointestinal subepithelial tumors arising from muscularis propria: an endoscopic ultrasound survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:821-825.
17. Giancarlo C, Pietro F, Eugenio G, *et al.* Large Gastric Folds. In: Bhutani M, Deutsch J. *EUS pathology with digital anatomy correlation. Textbook and atlas. People's Medical Publishing House-USA* 2010:57-77.
18. Giovannini M. Rectal Cancer. In: Bhutani M, Deutsch J. *EUS pathology with digital anatomy correlation. Textbook and atlas. People's Medical Publishing House-USA*. 2010:335-344.
19. Kav T, Bayraktar Y. How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? *World J Gastroenterol* 2010;16:691-697.
20. Bruno L, Laurent P. The role of endosonography in submucosal tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009;23:679-701.