

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Rolandas

VAICEKAUSKAS

Viršutinės virškinimo trakto dalies
poepitelių darinių endoskopinių,
endoskopinių ultragarsinių ir giliausios
biopsijos diagnostinių kriterijų
nustatymo tyrimas

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai
Medicina (M 001)

VILNIUS 2021

Disertacija rengta 2017– 2021 Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas:

prof. habil. dr. Jonas Valantinas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinis konsultantas:

dr. Juozas Stanaitis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – **prof. dr. Vytautas Kasiulevičius** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. habil. dr. Limas Kupčinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Tomas Poškus (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Audrius Šileikis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2021 m. birželio mėn. 18 d. 12 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų penktojoje (B325B) auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, Lietuva, tel. +37052365000; el. paštas info@santa.lt

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Rolandas

VAICEKAUSKAS

Evaluation of upper endoscopy, endoscopic ultrasound and deep biopsy diagnostic criteria of subepithelial upper gastrointestinal tract lesions

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health sciences,

Medicine (M 001)

VILNIUS 2021

This dissertation was written between 2017 and 2021 at Vilnius University.

Academic supervisor:

Prof. Habil. Dr. Jonas Valantinas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Academic consultant:

Dr. Juozas Stanaitis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Habil. Dr. Limas Kupčinskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Tomas Poškus (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Audrius Šileikis (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12:00 on the 18th of June 2021 in meeting room B325B of the Vilnius University Hospital Santaros Klinikos.

Address: Santariškių Str., house No. 2, Room No. B325B, Vilnius, Lithuania
Tel. +37052365000; e-mail: info@santa.lt.

The text of this dissertation can be accessed through the Library of Vilnius University as well as on the website of Vilnius University:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

AFIP – Ginkluotųjų pajėgų patologijos institutas (angl. *Armed Forces Institute of Pathology*)

CI – pasikliautinis intervalas (angl. *confidence interval*)

CH-EUS – endoskopinis ultragarsinis tyrimas su intraveniniu kontrastavimu (angl. *contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography*).

DPRL – didelio padidinimo regėjimo laukas (angl. *high-power field*)

ED MIC – endoskopinės diagnostikos ir minimaliai invazinės chirurgijos skyrius

ESD – endoskopinė submukozinė disekcija (angl. *endoscopic submucosal dissection*)

ESGE – Europos gastrointestinės endoskopijos draugija (angl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*)

EUS – endoskopinis ultragarsinis tyrimas (angl. *endoscopic ultrasound*)

EUS-EG – endoskopinio ultragarsinio tyrimo metu atliekama elastografija (angl. *endoscopic ultrasound elastography*)

EUS FNA – endoskopinio ultragarsinio tyrimo kontrolėje atliekama plonos adatos aspiracija (angl. *endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration*)

EUS FNB – endoskopinio ultragarsinio tyrimo kontrolėje atliekama plonos adatos biopsija (angl. *endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy*)

GIST – gastrointestinis stromos navikas (angl. *gastrointestinal stromal tumor*)

GB – gilioji biopsija (angl. *deep biopsy*)

ICC – intersticinės Kajalo ląstelės (angl. *interstitial cells of Cajal*)

KIT – receptoriaus tirozino kinazė (angl. *receptor tyrosine kinase*)

KT – kompiuterinė tomografija (angl. *computed tomography*)

MRT – magnetinio rezonanso tomografija (angl. *magnetic resonance imaging*)

NET – neuroendokrininis navikas (angl. *neuroendocrine tumor*)

NIH – Nacionaliniai sveikatos institutai (angl. *The National Institutes of Health*)

NPV – neigiama prognostinė reikšmė (angl. *negative predictive value*)

OR – šansų santykis (angl. *odds ratio*)

PD – poepitelinis darinys (angl. *subepithelial lesion*)

PDI – poepitelinio darinio indeksas (angl. *subepithelial lesion index*)

PDGFRA – alfa tipo trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptorių (angl. *platelet derived growth factor receptor*)

PPV – teigiama prognostinė reikšmė (angl. *positive predictive value*)

ROC – ROC kreivė (angl. *receiver operating characteristic*)

SPD – skrandžio poepitelinis darinys (angl. *gastric subepithelial lesion*)

SPSS – statistinis paketas (angl. *statistical package for social sciences*)

VEGDS – videoezofagogastroduodenoskopija (angl. *upper endoscopy*)

VOUG – vidaus organų ultragarsinis tyrimas (angl. *abdominal ultrasound*)

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

VVTd – viršutinė virškinimo trakto dalis (angl. *the upper gastrointestinal tract*)

TURINYS

1. ĮVADAS.....	9
1.1. Tyrimo aktualumas	9
1.2. Tyrimo tikslas	9
1.3. Tyrimo uždaviniai.....	9
1.4. Tyrimo naujumas ir mokslinė reikšmė	10
1.5. Ginamieji teiginiai	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA	11
2.1. Poepitelinio darinio bendrybės	11
2.2. Poepitelinių darinių etiologija.....	12
2.3. Gastrointestinis stromos navikas	12
2.4. Kiti poepiteliniai dariniai.....	26
2.5. Poepitelinių darinių endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai	35
2.6. Kiti poepitelinių darinių diagnostikos metodai.....	41
2.7. Poepitelinių darinių biopsijos metodai	47
3. TYRIMO METODIKA.....	61
3.1. Retrospektyvioji poepitelinių darinių analizė	61
3.2. Klinikinio tyrimo metodika	61
3.2.1. Tiriamieji asmenys.....	61
3.2.2. Tyrimo eiga.....	62
3.2.3. Endoskopinis poepitelinių darinių ištyrimas.....	63
3.2.4. Endoskopinis ultragarsinis poepitelinių darinių ištyrimas	63
3.2.5. Giliosios biopsijos atlikimas	67
3.2.6. Statistinės analizės metodai	70
4. REZULTATAI	73
4.1. Retrospektyvioji viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių analizė.....	74
4.2. Perspektyvioji ir retrospektyvioji viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių analizė.....	79

4.2.1. Visų viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių demografiniai, klinikiniai, endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai	81
4.2.2. GIST ir lejomiomų demografiniai, klinikiniai, endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai	92
4.2.3. GIST ir lejomiomų diferencinė diagnostika derinant endoskopinius ir endoskopinius ultragarsinius požymius. Šių požymių vertinimo lentelė su kritine reikšme GIST prognozuoti.....	102
4.2.4. Giliosios biopsijos diagnostinis tikslumas ir jį lemiantys veiksniai	105
5. REZULTATŲ APTARIMAS	111
5.1. Retrospektyviojo poepitelinių darinių tyrimo rezultatų aptarimas .	111
5.2. Poepitelinių darinių endoskopinių ir endosonoskopinių požymių palyginimas.....	113
5.3. Poepitelinių darinių biopsija	121
5.4. Apibendrinimas	128
6. IŠVADOS.....	131
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	132
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	136
PRIEDAI	149
SANTRAUKA	159
MOKSLINIAI DARBAI DISERTACIJOS TEMA.....	188
PADĖKA.....	197

1. ĮVADAS

1.1. Tyrimo aktualumas

Poepitelinis darinys (PD) – tai ne epitelinės kilmės, plataus pagrindo išsigaubimas į virškinimo trakto spindį ar išorę, dengiamas normalių sienelės sluoksnių (1). Tai nėra dažna patologija ir daugeliu atveju ji yra nustatoma atsitiktinai endoskopinio tyrimo metu (2). Endoskopija taikant biopsiją tik retais atvejais leidžia tiksliai įvertinti PD etiologiją ir daugeliu atveju tai nepavyksta (3–5). Tuomet reikia naudoti kitus diagnostikos metodus, visų pirma endoskopinį ultragarsinį tyrimą (EUS), kitus radiologinius tyrimus ir įvairius biopsijos būdus. PD etiologija yra labai įvairi. Ji apima nepiktybinius, turinčius riziką progresuoti į piktybinius ir piktybinius PD (6). Todėl būtina kuo tiksliau šiuos darinius iširti apsisprendžiant dėl jų tolesnės diagnostikos, gydymo ar kontrolės taktikos. Literatūros šaltiniuose yra pateikta daug įvairių PD diagnostikos ir gydymo algoritmų, rekomendacijų, kurių įrodymų lygis neretai būna mažas (5, 7, 8). Dėl to dažnai kyla klausimų, kaip šiuos PD galėtume geriausiai iširti, diferencijuoti, atlikti jų biopsiją, rekomenduoti optimalų gydymo ar kontrolės planą.

1.2. Tyrimo tikslas

Nustatyti viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinį darinių endoskopinius, endoskopinius ultragarsinius ir giliosios biopsijos diagnostinius kriterijus.

1.3. Tyrimo uždaviniai

1. Nustatyti poepitelinį darinių endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių diferencinių požymių derinius.
2. Įvertinti endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių požymių vertinimo lentelės tikslumą ištiriant gastrointestinius stromos navikus (GIST) ir lejomiomias.
3. Įvertinti giliosios biopsijos taikymo poepiteliniams dariniams nustatyti efektyvumą.
4. Įvertinti giliosios biopsijos tikslumą nustatant GIST priešoperacinę piktybinės elgsenos rizikos grupę.

1.4. Tyrimo naujumas ir mokslinė reikšmė

Šio tyrimo reikšmė – siekis pagerinti PD diagnostiką endoskopiniais ir EUS metodais, nustatyti naujus PD diferencinių požymių derinius ir tiksliausią prognostinį GIST rodiklį. Remdamiesi rezultatais sudarėme unikalią GIST ir lejomiomų diagnostinę vertinimo lentelę, paremtą balų sistema. Jos pagrindu gavome kritinę poepitelinio darinio indekso reikšmę, kuri galėtų tiksliausiai prognozuoti GIST tikimybę. Taip pat pritaikėme naują, pagal mūsų metodiką atliekamą giliųjų audinių biopsiją. Nustatėme veiksnius, kurie galėtų lemti jos diagnostinį efektyvumą. Išsiaiškinome galimybę įvertinti priešoperacinę GIST piktybiškumo riziką.

Pasinaudodami tyrimo rezultatais sudarėme savo PD diagnostikos ir gydymo algoritmą. Suvienodinę šios patologijos valdymo principus ateityje galėsime toliau vykdyti mokslinius tyrimus ir siūlyti naujas tikslesnes rekomendacijas.

1.5. Ginamieji teiginiai

1. Įvairiems poepiteliniams dariniams yra būdingi skirtingi endoskopiniai ir EUS požymiai.
2. GIST ir lejomios galima tiksliai diagnozuoti derinant endoskopinius ir EUS požymius.
3. Gilioji biopsija yra efektyvus metodas poepiteliniams dariniams diagnozuoti.
4. Gilią biopsiją galima tiksliai įvertinti GIST piktybinės elgsenos riziką.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Poepitelinio darinio bendrybės

Poepitelinis arba pogleivinis darinys (PD) – tai neepitelinės kilmės, plataus pagrindo išgauba į spindį, kuri dažniausiai yra apgaubta nepakitusių sienelės sluoksnių. Endoskopijos metu PD yra diagnozuojamas, kai biopsinėmis žnyplėmis galima atitraukti jį dengiančius sienelės sluoksnius (t. y. „palapinės“ požymis), liečiant darinį jaučiamas jo paslankumas, kietesnė konsistencija ar minkšta su liekančiu įspaudu (t. y. „pagalvės paspaudimo“ požymis), matomos konverguojančios link darinio gleivinės raukšlės (t. y. Šindlerio požymis) (1). Terminas „poepitelinis“ yra tinkamesnis nei „pogleivinis“, nes nurodo, kad PD gali atsirasti iš bet kurio virškinimo trakto sienelės sluoksnio, ne vien tik iš pogleivinio sluoksnio. Kartais PD gali imituoti spaudimo požymiai iš išorės dėl gerybinių, normalių anatominių struktūrų, pavyzdžiui blužnies, kepenų, kraujagyslių, tulžies pūslės, kasos, žarnų kilpų, slankstelio ar inksto, arba dėl patologinių ekstrapurinių prižasčių – kasos cistinių navikų, kasos pseudocistų, kepenų cistų, kraujagyslių aneurizmų, limfomos, storosios žarnos navikų, tarpuplaučio navikų arba limfadenopatijos ir plaučių vėžio (7, 9, 10).

Literatūros duomenimis, skrandžio poepiteliniai dariniai (toliau SPD) diagnozuojami videoezofagogastroduodenoskopijos (VEGDS) būdu tik apie 0,36 proc. atvejų (11). PD paplitimas viršutinėje virškinimo trakto dalyje buvo nustatytas 1,94 proc. atvejų (12).

Stemplėje dažniausiai buvo diagnozuotos lejomiosos – 98 proc. Skrandyje GIST, lejomiosos ir švanomos sudarė apie 54 proc. visų skrandžio PD (iš jų dažniausiai GIST 80 proc., rečiau lejomiosos – 15 proc. ir švanomos – 5 proc.).

Dvylikapirštėje žarnoje GIST, lejomiosos ir švanomos sudaro 17 proc. visų PD atvejų, o dažniausiai diagnozuojama Brunerio liaukų hiperplazija – 19 proc., cistos – 19 proc., neurendokrininiai navikai – 17 proc., lipomos – 14 proc. (13).

Endoskopiškai PD dengiantys paviršiniai sienelės sluoksniai būna be erozijų ar išopėjimo požymių, spalva tokia pati, kaip ir aplinkinės gleivinės. Kartais ji būna kitokios spalvos (pvz. gelsvo atspalvio gleivinė – būdinga lipomai) arba formos (darinio centre nepakitusios gleivinės fone centrinis įdubimas – būdinga ektopinei kasai), vis dėlto dažniausiai diferencinė PD diagnostika yra sunki ir reikalauja papildomų tyrimų kitais diagnostiniais metodais – endoskopiniu ultragarsiniu tyrimu (EUS), kompiuteriniu

tomografiniu tyrimu (KT), magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu (MRT), vidaus organų ultragarsiniu tyrimu (VOUG), biopsija (5, 10, 14).

2.2. Poepitelinių darinių etiologija ir klasifikacija

PD pagal etiologiją gali būti skirstomi į dvi grupes. Pirmajai grupei priklausytų gerybiniai ar turintys labai mažą supiktybėjimo riziką dariniai: lejomiona, grūdėtųjų ląstelių navikas, ektopinė kasa, uždegiminis fibroidinis polipas, švanoma, *glomus* navikas, endometriozė, varikozė, hemangioma, limfangioma, duplikacinė cista, lipoma ir Brunerio liaukų hiperplazija. Piktybinių PD grupę sudarytų gastrointestinis stromos navikas (GIST), lejomiosarkoma, neuroendokrininis navikas/karcinoidas, metastazė, limfoma (6). Jų endoskopiniai ir EUS skirtumai pateikiami 3, 4 ir 5 lentelėse.

2.3. Gastrointestinis stromos navikas

GIST epidemiologija

Lyginant su kitais pirminiais virškinimo trakto navikais, mezenchiminiai navikai yra labai reti ir sudaro tik 0,1–3 proc. atvejų (15). Tačiau tikslus dažnis lieka neaiškus.

Sergamumas virškinimo trakto stromos navikais skirtingose šalyse nevienodas: JAV jis yra 7–20 (16), Švedijoje 14,5 (17), Islandijoje 11 (18), Prancūzijoje Ronos-Alpių regione 11,2 (19), Lietuvoje galėtų būti 10–20 (20) naujų atvejų 1 mln. gyventojų.

JAV atliktas pirmasis populiacijos epidemiologinis tyrimas, kuriame buvo analizuojami 1 458 piktybiniai virškinimo trakto stromos navikai laikotarpiu nuo 1992 m. iki 2000 m. (per šį laikotarpį nebuvo taikoma GIST imunohistocheminė diagnostika, todėl rezultatų interpretavimas nėra tikslus) (16). Apibendrinant šią studiją pasakytina, kad piktybiniai virškinimo trakto stromos navikai dažniausiai buvo diagnozuoti vyresniame amžiuje (>50 m.), vyrams (1,5 karto dažniau nei moterims), juodaodžiams afroamerikiečiams, dažniausia navikų lokalizacija buvo skrandis, išgyvenamumas buvo didesnis esant lokaliai formai ir pati naviko lokalizacija skirtingose virškinimo trakto vietose neturėjo prognostinės vertės. Nepriklausomi mirtingumo prognoziniai žymenys buvo vyresnis amžius, juodaodžių rasė, pažengusi ligos stadija ir chirurginės intervencijos nebuvimas.

GIST sergamumas, paplitimas, prognozė tirti kitame retrospektyviajame populiacijos tyrime, atliktame Vakarų Švedijos regione (17). Analizuoti 288 pirminiai, imunohistochemiškai patvirtinti GIST, nustatyti nuo 1983 iki 2000

metų. GIST dažniausiai buvo simptominiai – 69 proc. (n = 199). Kiti buvo besimptomiai: atsitiktiniai radiniai, aptikti operuojant dėl kitų priežasčių – 21 proc. (n = 60) atvejų, ir atliekant autopsijas – 10 proc. (n = 29) atvejų. Dažniausia navikų lokalizacija – skrandis (n = 170), plonoji žarna (n = 84), rečiau storoji žarna (n = 18) ir dvylikapirštė žarna (n = 13). Stemplėje nebuvo diagnozuota nė vieno GIST. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 69 (10–92) metai. Nustatytas GIST sergamumas – 14,5 atvejo, o paplitimas – 129 atvejai 1 milijonui gyventojų per metus. Atlikus statistinę analizę paaiškėjo, kad išgyvenamumo sumažėjimui įtakos turėjo: naviko dydis, ląstelių pleomorfizmo laipsnis, mitozijų kiekis ir vidutinis ar maksimalus Ki-67 proliferacinis indeksas. GIST rizikos grupės (labai mažos rizikos, mažos rizikos, vidutinės rizikos ir didelės rizikos), nurodytos autorių (21), leido tiksliai prognozuoti tokias baigtis kaip ligos atsinaujinimą po operacijos ir išgyvenamumą. Iš 170-ies labai mažos rizikos, mažos rizikos ir vidutinės rizikos GIST diagnozuotas tik vienas nerezektabilus atvejis, trys naviko recidyvo atvejai ir viena mirtis. Tačiau iš 89-ių didelės rizikos atvejų 36 navikai buvo nerezektabilūs ir 35 naviko recidyvai. Atlikus statistinę analizę buvo nustatyti tik du nepriklausomi prognostiniai prediktoriai: naviko dydis ir maksimalus Ki-67 proliferacinis indeksas. Iš šių dviejų dydžių sumos gautas indeksas, kuris leido suskirstyti pacientus į dvi grupes: geros ir blogos prognozės. Jei šis indeksas buvo ≤ 7 (geros prognozės grupė), tai GIST recidyvų dažnis buvo 4 proc., o mirtingumas < 1 proc. Jei indeksas buvo > 7 , GIST 63 proc. atvejais buvo neišgydyti ir mirtingumas siekė 47 proc. Simptominiai GIST 50 proc. atvejų buvo didelės rizikos grupėje. Apibendrinant pasakytina, kad GIST nebuvo diagnozuoti stemplėje. Dažniausiai GIST lokalizavosi skrandyje. Naviko dydis (> 6 cm), Ki-67 proliferacinis indeksas (≥ 5 proc.) ir jų sumos indeksas (> 7) yra GIST didelės piktybinės elgsenos rizikos rodikliai.

Islandijoje pirmas epidemiologinis visos populiacijos GIST tyrimas atliktas laikotarpiu nuo 1990 iki 2003 metų (18). Atlikti kartotiniai visų per šį laikotarpį diagnozuotų mezenchiminių navikų patologiniai tyrimai. Imunohistochemiškai (CD-117+) nustatyti 57 GIST atvejai. Dažniausiai jie buvo diagnozuoti skrandyje – 61,4 proc. (n = 35), ir tik dviem atvejais buvo didelės piktybinės elgsenos rizikos. Geresnę skrandžio GIST prognozę galėjo lemti keletas veiksnių. Pirma, tai skirtinga biologinė elgsena: *KIT* geno mutacija 9 egzone dažniau buvo nustatoma esant plonosios žarnos GIST ir agresyvesnei ligos eigai. Antra, viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopinis ištyrimas atliekamas dažniau nei plonosios žarnos, dėl to ankstyva skrandžio GIST diagnostika yra geresnė. Nustatyti šie GIST metastazavimo prediktoriai: darinio dydis, mitozijų kiekis, didelės GIST

piktybinės elgsenos rizikos grupė, ne skrandžio lokalizacija, darinį dengiančios sienelės sluoksnių išopėjimas, didelis ląstelingumas, nekrozės buvimas. Apibendrinant reikia pabrėžti, kad dažniausiai GIST buvo nustatyti skrandyje, jie turėjo geresnę prognozę, retai buvo didelės piktybinės elgsenos rizikos grupės. Labai retais atvejais GIST buvo diagnozuojami stemplėje ir buvo išplitę. GIST dydis < 2 cm, labai mažos ir mažos piktybinės rizikos grupės buvo geros prognozės prediktoriai.

Naujų GIST atvejų sergamumo dažnis, epidemiologiniai ir genetiniai ypatumai analizuoti perspektyviajame tyrime, atliktame Ronos-Alpių regione (populiacijos dydis 5.958.320) Prancūzijoje dvejų metų laikotarpiu (19). Nustatytas GIST sergamumas 11,2 atvejo 1 mln. gyventojų per 1 metus. Vidutinis ligonių amžius 66 metai (34–91). Dažniau sirgo moterys (57 proc.; n = 75) nei vyrai (43 proc.; n = 56). Per dvejus metus trukusį tyrimo laikotarpį diagnozuota 17 proc. (n = 131) GIST iš visų 760 sarkomų skaičiaus. GIST lokalizacija buvo skrandyje (61 proc.; n = 80), plonojoje žarnoje (27 proc.; n = 36), tiesiojoje žarnoje ir dubenyje (5 proc.; n = 7), pilvaplėvėje (5 proc.; n = 7), stemplėje (1 proc.; n = 1). Lokalios formos GIST sudarė 89 proc. (n = 117), išplitę – 11 proc. (n = 14). Vidutinis GIST dydis buvo 55 mm (3–450 mm). Imunohistochemiškai CD117(+) buvo 95 proc. (n = 125), CD34(+) 83 proc. (n = 109). Genetiškai ištirta 74 proc. (n = 106) navikų. *KIT* geno mutacijos nustatytos 67 proc. (n = 71) (dažniausiai 11 egzone), *PDGFRA* geno mutacijos – 16 proc. (n = 17) (dažniausiai 18 egzone). Pastarojo geno mutacijos esant lokalizuotai GIST formai pasitaikė du kartus dažniau nei esant išplitusiai formai. Genų mutacijų nenustatyta 17 proc. (n = 18) atvejų. Lokaliems GIST, turintiems *PDGFRA* geno mutaciją, skyrėsi rizikos vertinimas NIH (21) ir AFIP klasifikacijomis (22). Remiantis AFIP klasifikacija 50 proc. didelės ir vidutinės rizikos GIST buvo perklasifikuoti į labai mažos ir mažos rizikos. Apibendrinant nustatyta, kad dažniausiai GIST buvo diagnozuoti skrandyje. *PDGFRA* geno mutacijos esant lokalios formos GIST (dažniausiai skrandyje) buvo du kartus dažnesnės nei esant pažengusios formos GIST. GIST piktybinės elgsenos rizikos vertinimas tikslesnis naudojant AFIP klasifikaciją.

Lietuvoje atliktų mokslinių darbų GIST tematika apžvalga

Koks galėtų būti GIST sergamumas Lietuvoje, yra neaišku. Tik remiantis kitų šalių duomenimis būtų galima tikėtis apie 10–20 naujų atvejų 1 milijonui gyventojų per metus. Tiksliai nustatyti sergamumą sunku ir todėl, kad navikas neturi tipinių klinikinių simptomų, dažnai būna besimptomis ir

atsitiktinis radinys endoskopinio tyrimo metu ar po skrandžio operacijos dėl kitų priežasčių (23). Pirmąsias virškinimo trakto stromos navikų diagnostikos ir gydymo gaires paskelbė R. Lunevičius 2006 metais (24). Respublikinėje Vilniaus universiteto ligoninėje 1992–2001 metais gydytų 20 ligonių buvo histologiškai patvirtinti navikai, panašūs į virškinimo trakto stromos navikus (25). Viršutinės virškinimo trakto dalies stromos navikai nustatyti septyniems ligoniams: šešiams iš jų – skrandžio navikai ir vienam – dvylikapirštės žarnos navikas. Penkiais atvejais navikai viršutinėje virškinimo trakto dalyje pasireiškė ūminiu kraujavimu. Galimybių tuo metu atlikti imunohistocheminius tyrimus nebuvo, todėl ir tikrųjų GIST skaičius buvo neaiškus. Lietuvos patologų įdirbis, patirtis ir turimos diagnostinės priemonės leido pradėti patikimai diagnozuoti GIST (26).

Toliau pateikiami 50-ies GIST atvejų, diagnozuotų Valstybiniame patologijos centre 2003–2004 metais, rezultatai (27). GIST buvo dažnesni moterims (70 proc.; n = 36) nei vyrams (28 proc.; n = 14). Ligonų amžiaus vidurkis buvo $64,38 \pm 14,26$ m. Apie pusę GIST lokalizavosi skrandyje (45,7 proc.; n = 21), rečiau – plonojoje žarnoje (15,2 proc.; n = 7) ir labai retai – storiojoje žarnoje (4,3 proc.). Ekstragastrintestiniai stromos navikai sudarė 15,2 proc. (n = 7), o 19,6 proc. (n = 9) atvejų jų lokalizacija liko neaiški. Daugybinių GIST atvejų buvo 8 proc. (n = 4). 14 proc. (n = 7) GIST buvo metastazavę: 4 atvejais metastazės buvo kepenyse, po 1 atvejį diafragmoje ir skrandžio limfmazgyje, pilvaplėvėje, taukinėje. Pagal histologinį tipą šėivinių ląstelių GIST sudarė 43,6 proc., epitelioidinių – 10,3 proc., o mišraus tipo – 46,2 proc. Didelės rizikos GIST dažniausiai (73,3 proc.) buvo mišraus histologinio tipo. GIST dydis svyravo nuo 0,5 cm iki 25 cm (vidurkis $6,4 \pm 5,3$ cm). Dažniausiai navikai buvo didelės (41,7 proc.; n = 15) ir vidutinės rizikos (27,8 proc.; n = 10) ir rečiau – mažos (13,9 proc.; n = 5) ir labai mažos rizikos (16,7 proc.; n = 6). Daugiau nei pusę didelės rizikos GIST buvo skrandyje. Dauguma imunotipuotų GIST buvo teigiami CD117 ir CD34 žymenims, pusė navikų – teigiami lygiųjų raumenų aktinui. Pavieniuose didelės rizikos GIST dažniau (87,6 proc.) buvo matoma koaguliacinė nekrozė, naviko plitimas į savąjį gleivinės dangalą (*lamina propria*) (60 proc.) ir Ki-67 proliferacinis indeksas > 10 proc. Apibendrinant šią studiją reikia pasakyti, kad aptariamoje imtyje GIST dažniausiai buvo skrandyje. Stemplėje nebuvo nė vieno atvejo. Labai retai išliko rizika navikui metastazuoti į limfmazgius. Daugiau nei pusę didelės rizikos GIST buvo skrandyje. Navike esančios koaguliacinės nekrozės, plitimas į savąjį gleivinės dangalą, Ki-67 proliferacinis aktyvumas > 10 proc. yra būdingi GIST didelės piktybinės elgsenos rizikos požymiai.

Retrospektyviajame tyrime aptarti 33 GIST, operuoti VUL Santaros klinikose 2001–2005 m. (20). Dažniau GIST gydymas buvo taikomas moterims (santykiu 1,4 : 1), 51–80 metų amžiaus grupės pacientams. Vyravo šie nusiskundimai: kraujavimas (33 proc.; n = 11), pilvo skausmas (33 proc.; n = 11). Besimptomiai atvejai sudarė 27 proc. (n = 9). GIST lokalizacija buvo: skrandis (55 proc.; n = 18), plonoji žarna (36 proc.; n = 12), tiesioji žarna (3 proc.; n = 1), taukinė (3 proc.; n = 1), užpilvaplėvinis tarpas (3 proc.; n = 1). Skubios operacijos dėl ūminio kraujavimo iš GIST buvo atliktos 12 proc. (n = 4) pacientų. Diagnozuoti 9 (27 proc.) didelės piktybinės elgsenos rizikos GIST.

Atlikta didelės imties (n = 234) GIST, diagnozuotų ir gydytų VUL Santaros klinikose 2004–2013 m., retrospektyvioji analizė (28). Į analizę įtraukti 122 pacientai. GIST dažniausiai diagnozuoti vyresniems nei 50 metų pacientams (86 proc.; n = 105). Vidutinis pacientų amžius 64 ± 13 metų. Dažniau gydytos moterys (62,3 proc.; n = 76) nei vyrai (37,7 proc.; n = 46). 54,1 proc. (n = 66) GIST buvo labai mažos ir mažos rizikos, rečiau – vidutinės ir didelės rizikos (39,34 proc.; n = 48) ir neapibrėžtos rizikos (6,56 proc.; n = 8). Pasiskirstymas pagal klinikinės stadijas: I – 52,46 proc. (n = 64), II – 14,75 proc. (n = 18), III – 13,11 proc. (n = 16), IV – 5,74 proc. (n = 7) ir nenustatyta – 13,93 proc. (n = 17). Dažniausia GIST lokalizacija buvo skrandis (67,21 proc.; n = 82), rečiau – plonoji žarna (22,95 proc.; n = 28) ir kita ar nepatikslinkta lokalizacija (9,84 proc.; n = 12). GIST 37 atvejais buvo atliktas ir genetinis ištyrimas dėl mutacijų. Gauti šie rezultatai: mutacijos nustatytos 83,78 proc. (n = 31) ir nenustatytos (*Wild Type*) 16,22 proc. (n = 6) atvejų. Dažniausiai buvo *KIT* geno mutacijos 11 egzone (65,57 proc.; n = 25) ir rečiau – kitos mutacijos: *KIT* geno 9 egzone (2,7 proc.; n = 1), *PDGFR α* geno 12 egzone (2,7 proc.; n = 1), *PDGFR α* geno 18 egzone (10,81 proc.; n = 4). Skrandžio GIST *KIT* geno mutacijos buvo nustatytos 57,69 proc. (n = 15). Visos penkios *PDGFR α* geno mutacijos nustatytos tik skrandžio GIST. *KIT* geno mutacijos beveik vienodai pasiskirstė labai mažos / mažos ir vidutinės / didelės rizikos grupėse – atitinkamai 42 proc. (n = 11) ir 58 proc. (n = 15). Pagal mutacijų sąsajas su piktybiškumo rizika, skirtingai nei nurodo kiti užsienio tyrėjai, *PDGFR α* geno mutacija buvo dažnesnė ir – 80 proc. (n = 4) vidutinės ir didelės piktybiškumo rizikos navikuose. Rezultatas vertintinas kritiškai dėl nedidelės imties. Autoriai įvertino klinikinės stadijos ir piktybinės biologinės elgsenos rizikos grupių ryšį su išgyvenamumo rodikliais. Esant aukštesnės klinikinės stadijos ar vidutinės / didelės rizikos GIST, bendro išgyvenamumo rodikliai vėlyvuju penkerių metų laikotarpiu buvo prastesni nei labai

mažos / mažos piktybiškumo rizikos. Priešingai, ankstyvuoju dvejų metų laikotarpiu tokio skirtumo nepastebėta. Tokie rezultatai aiškintini tuo, kad pirmaisiais metais po taikomo intensyvaus ir ankstyvo gydymo pasiekiami dalinė arba visiška remisija, tačiau didesnės klinikinės stadijos liga dažniau progresuoja ar atsinaujina ir tai lemia prastesnius vėlyvuosius išgyvenamumo rodiklius. Vidutinės / didelės GIST piktybiškumo rizikos grupių pacientų gydymas imatinibu lėmė geresnius dvejų metų bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be progresijos rodiklius. Apibendrinant minėtą studiją teigtina, kad moterims GIST buvo diagnozuoti ir gydyti dažniau. Dauguma pacientų (86,1 proc.) buvo vyresni nei 50 metų. Dominuojanti naviko lokalizacija buvo skrandis – 67,2 proc. Dažniau GIST buvo labai mažos ir mažos piktybinės rizikos. Tai galėjo lemti dažnesnis ir kokybiškesnis diagnostinių priemonių taikymas. Dažniausiai buvo nustatytos *KIT* geno mutacijas 11 egzone. Šios mutacijos beveik vienodu dažniu buvo labai mažos / mažos rizikos ir vidutinės / didelės rizikos GIST. *PDGFR α* geno mutacijos buvo tik skrandžio GIST ir 80 proc. atvejų jos buvo vidutinės / didelės piktybinės rizikos navikuose.

Toliau pateikiami VUL Santaros klinikose nuo 2008 iki 2012 m. atlikto 44 pacientų chirurginio GIST gydymo rezultatų retrospektyvioji analizė (29). Jos tikslas buvo palyginti GIST minimaliai invazinio (n = 22) ir atviro operacinio gydymo (n = 22) rezultatus. Minimaliai invazinio gydymo metodai buvo: laparoskopinis GIST šalinimas (90 proc.; n = 20), laparoskopu kontroliuojamas endoskopinis (4,5 proc.; n = 1) ir endoskopinis-laparoskopinis (4,5 proc.; n = 1). Tiriamoje imtyje dažniau buvo gydytos moterys (59,1 proc.; n = 26) nei vyrai (40,9 proc.; n = 18). Vidutinis pacientų amžius buvo 63 ± 14 m. (30–84 m.). Kliniškai GIST dažniausiai pasireiškė pilvo skausmu (40,9 proc.; n = 18) ir kraujavimu (20,5 proc.; n = 9). Nespecifiniai dispepsijos simptomai buvo 9,1 proc. (n = 4) pacientų, o besimptomiai GIST atvejai sudarė 29,5 proc. (n = 13). Dažniausia GIST lokalizacija buvo skrandis (79,5 proc.; n = 35), rečiau – plonoji žarna (15,9 proc.; n = 7) ir pasaitas (4,5 proc.; n = 2). Skrandyje jie dažniau buvo randami kardijoje, kūno mažojoje kreivėje ir urve. Vidutinis GIST dydis buvo $4,4 \pm 3,8$ cm (0,7–19 cm). Besimptomiai dariniai buvo mažesni nei simptominiai – atitinkamai 2,5 cm ir 5,1 cm (p = 0,008). 34,1 proc. (n = 15) GIST buvo su gleivinės išopėjimu ir 22,7 proc. (n = 10) su centrine darinio nekroze. Histologiškai didžiausias dažnis buvo šėvinių ląstelių tipo (70,5 proc.; n = 31), rečiau – epitelioidinio (13,6 proc.; n = 6) ir mišraus tipo (15,9 proc.; n = 7). Imunohistochemiškai CD117 (+) buvo 79,5 proc. (n = 35). 65,9 proc. (n = 29) GIST buvo be rizikos, labai mažos arba mažos rizikos ir

34,1 proc. (n = 15) vidutinės ir didelės rizikos. GIST priešoperacinė diagnostika rėmėsi pilvo KT (81,8 proc.; n = 36), VEGDS (79,5 proc.; n = 35), EUS (43,2 proc.; n = 19), POE (27,3 proc.; n = 12) ir pavieniais atvejais atliekant MRT ir KT angiografiją. Biopsijos buvo atliktos 43,1 proc. (n = 19) atvejų: biopsija VEGDS metu – 29,5 proc. (n = 13) ir procedūrą kontroliuojant EUS – 13,6 proc. (n = 6). Biopsijos buvo informatyvios 31,8 proc. (n = 14) atvejų: VEGDS metu – 61,5 proc. (n = 8) ir procedūrą kontroliuojant EUS – 100 proc. (n = 6). 30 GIST be priešoperacinio histologinio patvirtinimo, remiantis preliminaria GIST diagnoze, nustatyta kitais instrumentiniais diagnostiniais metodais, buvo teisingai išoperuoti kaip GIST ir jų diagnozė patvirtinta galutinai ištyrus pašalintą mėginį. Radikalus GIST šalinimas atliktas 97,7 proc. (n = 43) atvejų. Pooperacinių komplikacijų pasitaikė 15,9 proc. (n = 7) pacientų. Trumpesnis hospitalizacijos laikas buvo minimaliai invazinio gydymo grupėje. Laparoskopinė GIST rezekcija buvo įmanoma visiems iki 6 cm dydžio dariniams. Šio gydymo konversija į atviro tipo operaciją įvyko 18,2 proc. (n = 4) atvejų. Tai lėmė darinių lokalizacija gastroezofaginėje jungtyje, skrandžio kardijoje ir nusileidžiančioje dvylikapirštės žarnos dalyje. Šios grupės GIST vidutinis dydis buvo 2,5 cm (1,5–3,8 cm). Apibendrinant pasakytina, kad priešoperacinis GIST ištyrimas EUS metodu atliktas mažiau nei pusei pacientų. Priešoperacinės biopsijos buvo taikytos 32 proc. (n = 14) atvejų. Įprasta biopsija VEGDS metu buvo informatyvi 62 proc. Jos efektyvumui galėjo turėti įtakos darinį dengiančių sienelės sluoksnių išopėjimas. PD lokalizacija gastroezofaginėje jungtyje, skrandžio kardijoje ir nusileidžiančioje dvylikapirštės žarnos dalyje reikalauja atidesnio ir individualesnio apsisprendimo dėl diagnostikos ir gydymo plano, nes operacinis gydymas gali būti sudėtingesnis. GIST priešoperacinė diagnozė gali būti nustatyta ir be biopsijos.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Patologinės anatomijos klinikoje 2002–2012 metais atliktas retrospektyvusis 141 GIST sergančių pacientų tyrimas (30). GIST dažniausiai buvo diagnozuoti skrandyje – 65 proc. (n = 92), rečiau plonojoje žarnoje – 21,3 proc. (n = 30), storioje žarnoje – 4,3 proc. (n = 6), taukinėje, pasaite bei retroperitoniniame tarpe – 9,2 proc. (n = 13). Dažniausiai GIST histologiškai buvo šėvinių ląstelių tipo – 73 proc. (n = 103) ir jie buvo mažesni, palyginti su epitelioidinių ir mišraus ląstelių tipų navikais ($p < 0,05$). Palankesnis skrandžio GIST turinčių pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo susijęs su šiais požymiais: mažesniu naviko dydžiu ir mitoziniu aktyvumu, neryškiu branduolių polimorfizmu. 22,7 proc. (n = 32) GIST buvo diagnozuoti atsitiktinai. Stebėjimo metu 19 proc. (n = 27) pacientų liga

progresavo. Šioje grupėje GIST buvo vidutinės ir didelės rizikos. Epitelioidinių ląstelių GIST progresavo dažniau nei šeivinių ląstelių GIST ($p < 0,05$) ir šio histologinio fenotipo GIST būdingas blogesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo ($p < 0,05$). Progresavę GIST buvo didesni ($p < 0,05$), mitotiškai aktyvesni ($p < 0,05$). Išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo blogesnis, kai GIST buvo didesni nei 5 cm, didelio ląstelingumo, turintys branduolių polimorfizmą, nekrozes ir didesnę nei 5 mitozijų kiekį ($p < 0,05$). Daugiaveiksne Kokso regresijos analize nustatyti šie nepalankūs, blogesni išgyvenamumą be ligos progresijos lemiantys veiksniai: pacientų amžius > 70 m. ($p < 0,05$), naviko dydis ($p < 0,001$), mitozinis aktyvumas ($p < 0,001$), epitelioidinių ląstelių histologinis fenotipas ($p < 0,05$) ir nekrozės buvimas ($p < 0,05$). Kalcinatų buvo 11,3 proc. ($n = 16$) GIST atvejų. Jie dažniau buvo mažesniuose navikuose, o didesniuose jų visai nebuvo (mediana 2,35 cm vs 5 cm, $p < 0,05$). Nereikšmingai kalcinatų buvo dažniau neprogresavusiuose GIST (13 atvejų), palyginti su progresavusiais GIST (3 atvejai).

GIST etiopatogenezė

GIST yra dažniausias virškinimo trakto mezenchiminis navikas. Seniau šie navikai buvo klasifikuojami kaip virškinimo trakto lygiųjų raumenų navikai, kaip lejomiosos ir lejomiosarkomos, nes buvo labai panašūs histologiškai ir lokalizavosi tikrajame sienelės raumeniniame sluoksnyje. Viskas pasikeitė, kai 1998 m. Hirota ir kiti nustatė, kad GIST grupės dariniams yra būdingas onkogenų mutacijos inicijuotas defektyvus tirozino kinazės (KIT) III tipo receptoriaus veikimas (31). Paskui atsirado imunohistocheminė diagnostika – GIST buvo teigiami dažymui su CD117 antikūnais prieš KIT receptoriaus baltymą. Manoma, kad GIST išsivysto iš intersticinių Kajalo ląstelių arba šių ląstelių pirmtakų, arba mažesnės diferenciacijos kamieninių ląstelių. Kajalo ląstelės dar kitaip yra vadinamos impulso vedliais, nes generuoja impulsus, perduodamus į raumenines ląsteles, ir taip aktyvuoja virškinimo trakto peristaltiką. Skiriasi šių ląstelių funkcija, struktūra ir išsidėstymas virškinimo trakto sienelėje. Jų yra randama mioenteriniame rezginyje tarp žiedinio ir išilginio raumeninio sluoksnio, žiediniame ir išilginiame raumeniniuose sluoksniuose, giliajame žiediniame raumeniniame sluoksnyje, tarp pogleivinio jungiamojo audinio ir vidinio žiedinio raumeninio sluoksnio ir poseroziniame sluoksnyje (32). Skrandyje mioenterinio rezginio ir raumeninio sluoksnio Kajalo ląstelių yra skrandžio dugne, kūne ir urve. Tarp skrandžio dugno ir kūno viršutinio

trečdalyje, didžiojoje kreivėje, mioenteriniame rezginyje esančios Kajalo ląstelės pasižymi didžiausiu aktyvumu (depolarizacija ir repolarizacija), lėtų bangų generavimu. Ši vieta yra vadinama skrandžio impulso vedlio zona. Apskritai Kajalo ląstelių ar jų pirmtakų yra randama visame virškinimo trakte ir už jo ribų (taukinėje, pasaite, retroperitoniniame tarpe, kasoje). Tačiau GIST atsiradimo dažnis juose yra nevienodas. Dažniausiai šie navikai diagnozuojami skrandyje (60 proc.), plonojoje tuščiojoje ir klubinėje žarnoje (30 proc.), dvylikapirštėje žarnoje (5 proc.), storiojoje gaubtinėje ir tiesiojoje žarnoje (< 5 proc.) ir labai retai stemplėje ir kirmėlinėje ataugoje (< 1 proc.) (33).

Didžioji dalis GIST yra sporadiniai atvejai. Daug rečiau, apie 5 proc. atvejų, jie būna kaip paveldimų sindromų sudėtinė dalis: pirminio šeiminio GIST sindromo, 1 tipo neurofibromatozės, *Carney–Stratakis* sindromo, *Carney* triados (šis sindromas dažniausiai yra nepaveldimas, tačiau kai kuriais atvejais gali būti sąsajų su paveldimumu).

GIST yra diagnozuojamas, kai yra nustatoma KIT (transmembraninio receptoriaus tirozino kinazės komponento, arba CD117 antigeno) ekspresija. Ji nustatoma 95 proc. GIST atvejų, diagnozuotų suaugusiojo amžiuje. Šią ekspresiją lemia *c-KIT* protoonkogenų mutacijos (80 proc. GIST atvejų). Kitais retesniais atvejais GIST susidarymą lemia trombocitų kilmės augimo faktoriaus alfa receptoriaus mutacijos (*PDGFRA*). *c-KIT* protoonkogenų mutacijos atlieka pagrindinį vaidmenį tumorogenezėje. Normaliose ląstelėse KIT receptoriaus aktyvumą lemia endogeniniai ligandai (kamieninių ląstelių faktorius, angl. *stem cell factor* – SCF). Esant *c-KIT* mutacijoms vyksta nuo ligando nepriklausoma nuolatinė KIT receptoriaus aktyvacija. Yra aktyvinamos kitos ląstelės išgyvenamumą, augimą ir proliferaciją lemiančios perdavimo kaskados. *c-KIT* protoonkogenas yra 4 chromosomoje. Dažniausiai pirminės mutacijos būna 11 egzone (70 proc.) ir 9 egzone (12 proc.) ir labai retai 12 egzone (1 proc.) ir 17 egzone (1 proc.). Antrinės mutacijos 13, 14, 17 ir 18 egzonuose lemia rezistentiškumą imatinibui. Apie 15 proc. GIST neturi mutacijų *KIT* gene. Ryšys tarp šio geno mutacijų ir CD117 ekspresijos nėra iki galo aiškus. Apie 5 proc. GIST neturi teigiamos imunohistocheminės reakcijos CD117. Šiais ir kitais neaiškiais GIST atvejais yra būtinas genetinis ištyrimas. Dalis CD117 neigiamų GIST turi mutacijas *PDGFRA* gene, arba turi *KIT* geno mutacijas, tačiau be CD117 antigeno ekspresijos. Apie 10–15 proc. GIST atvejų nėra mutacijų ir abiejuose genuose. Jie yra vadinami laukinio tipo ir išsivysto esant šioms šeiminėms paveldimoms ir vaikų GIST sindrominėms ligoms: 1 tipo neurofibromatozei, *Carney–Stratakis* sindromui, *Carney* triadai (15, 31, 34–36).

KIT geno mutacijos nustatomas jau besimptomiuose, mažuose, iki 10 mm dydžio GIST. 77 proc. (11/13) atvejų jos nustatomos 11 egzone ir šiais atvejais neturi prognostinės reikšmės (35). Labai maži GIST, vidutinio 4 mm (1–10 mm) dydžio, buvo diagnozuoti net 22,5 proc. atvejų atliekant autopsijas individams, vyresniems nei 50 metų (37). Visi jie buvo nustatyti skrandžio kardiyoje, dugne ir kūno proksimalinėje dalyje. Nebuvo nė vieno atvejo skrandžio urve ir dvylikapirštėje žarnoje. Histologiškai visi GIST buvo šivinių ląstelių tipo. 57 proc. atvejų buvo matoma hialinizacija ir kalcinacijos požymiai (tai yra savaiminės navikų regresijos požymiai). Tuomet, kai buvo galimas genetinis tyrimas, 11 atvejų (46 proc.), buvo nustatytos *c-KIT* ir 1 atveju (4 proc.) *PDGFRA* mutacijos. Autorių tikslas buvo surasti tuos prognostiniu veiksniais, kurie lemtų GIST progresavimą. Jų hipotezė buvo ta, kad ICC hiperplazija ir labai maži GIST išsivysto iš ICC ląstelių ar mezenchiminių kitų ląstelių pirmtakų esant aiškiems ir dar neatrastiems genetiniams ir epigenetiniams pažeidimams.

Esant paveldimiems GIST sindromams ICC hiperplazija būna difuzinio tipo ir šiems labai mažiems GIST būdingas daugiažidiniškumas, o kitais atvejais (esant somatinėms mutacijoms *KIT/PDGFRA*) ICC hiperplazija būna židininė ir labai retai difuzinė, o jos fone susiformavę labai maži GIST dažniausiai regresuoja ir sporadiniai GIST atvejai būna reti (23, 34, 36, 38–42). Daugybiniai skrandžio sporadiniai GIST buvo nagrinėjami kitame tyrime (43). 27 GIST nustatyti 11-ai pacientų. Dažniausiai tam pačiam pacientui buvo 2 ir 3 GIST skrandžio dugne ir kūne, vienas nuo kito nutolę iki 4 cm. Vidutinis jų dydis buvo 9 mm (1,5–4,5 cm). 79 proc. atvejų buvo *KIT* geno mutacija 11 egzone. 64 proc. (7/11) atvejų to paties paciento skirtinguose GIST buvo nustatytos kitos *KIT* geno mutacijos. GIST buvo be piktybinės rizikos arba labai mažos. GIST daugiažidiniškumą, atsiradimą vyresniame amžiuje, lokalizaciją skrandžio dugne ir kūne, skirtingas *KIT* geno mutacijas to paties paciento dariniuose autoriai aiškino galimai skirtingais ICC ląstelių subtipais, kurie yra veikiami kažkokio vieno dar neatrasto etiologinio veiksnio (mutageno), arba kitų priešmutacinių, epigenetinių pažeidimų buvimu. Sporadinių GIST daugiažidiniškumas to paties paciento skirtingose virškinimo trakto vietose nustatytas 1,6 proc. Atvejų, t. y. 7 pacientams iš 419-os (44). Analizuoti 14 GIST (vidutinis dydis 2,7 cm (0,1–7,5 cm)): 5 sinchroniniai ir 2 metachroniniai atvejai. Poriniai atvejai dažniausiai buvo skrandyje ir plonojoje žarnoje (5 atvejai), po 1 atvejį – dvylikapirštėje ir tuščiojoje žarnoje, skrandžio kūne ir stemplėje. Visi dariniai buvo aiškios formos, pilkšvai baltos ar gelsvai rudos spalvos su cistinės degeneracijos ir kraujosruvų plotais. Atsitiktinai rasti GIST (8 atvejai) buvo ekstramuraliniai, prie išorinio tikrojo raumeninio

sluoksniu prisitvirtinę siauru pagrindu – kojyte. Skrandžio kūno ir stemplės GIST poriniu atveju pacientas sirgo stemplės adenokarcinoma, stemplės GIST buvo diagnozuotas atsitiktinai, 0,1 cm dydžio ir labai mažos rizikos, o skrandžio kūno GIST buvo 0,5 cm dydžio, taip pat labai mažos rizikos.

ICC hiperplazija stemplės distalinėje dalyje pastebėta 9,1 proc. atvejų (7/77). Dažniausiai, 22 proc. atvejų (17/77), šioje vietoje buvo diagnozuotos labai mažos mikrolejomios. Minėti pažeidimai nustatyti pacientams, kurie buvo operuoti dėl stemplės ir gastroezofaginės jungties navikų (plokščialąstelinės karcinomos, adenokarcinomos Bareto stemplėje ir kitų retesnių navikų). Kontrolinėje grupėje (autopsijų) be stemplės naviko ICC hiperplazijos nepastebėta (38). Labai mažų atsitiktinių GIST ir lejomiomų dažnis gastroezofaginėje jungtyje ir šalia jos buvo nustatytas 10 proc. ir 47 proc. (40). Tyrimo imtį sudarė 100 pacientų, kurių didžioji dauguma (96) buvo gydyti dėl adenokarcinomos priešoperaciniu chemoradiaciniu gydymu, ir 50 pacientų kontrolinė grupė, kurioje buvo atliktos ezofagektomijos be priešoperacinio chemoradiacinio gydymo. Histologiškai įvertinta 18 GIST (15 pacientų iš 150), kurių vidutinis dydis buvo 1,3 mm (0,2–3 mm), ir 209 lejomios (70 pacientų iš 150), kurių vidutinis dydis buvo 1,7 mm (0,2–12 mm). Aštuoni (44 proc.) GIST lokalizavosi prie gastroezofaginės jungties skrandyje, 9 (50 proc.) – prie gastroezofaginės jungties stemplėje ir 1 (6 proc.) atveju nebuvo galima įvertinti šio lokalizacijos ryšio. 116 (56 proc.) lejomiomų lokalizavosi prie gastroezofaginės jungties skrandyje, 80 (38 proc.) – prie gastroezofaginės jungties stemplėje ir 13 (6 proc.) atvejų nebuvo galima įvertinti šio lokalizacijos ryšio. Autoriai kėlė hipotezę, kad šie mikro-GIST ir mikrolejomios galėtų būti ankstyviausi morfologiniai jau klinikinių darinių pirmtakai. Liko neatsakytas klausimas, ar tokie rezultatai būtų gaunami ir bendroje populiacijoje.

Kitame tyrime labai mažų GIST (vidutinis dydis 1,5 mm (0,2–4 mm)) dažnis buvo 35 proc. (23). 50 skrandžio GIST diagnozuota 35-iesiems iš 100 pacientų po skrandžio vėžio rezekcijų. Beveik visų GIST lokalizacija buvo skrandžio proksimalinė dalis. Buvo diagnozuota ir 51 lejomiosa – 28 iš 100 skrandžio vėžio rezekcinių atvejų. GIST ir lejomios kartu nustatytos 12 atvejų. Daugybiniams mikro-GIST ir lejomios nustatyti atitinkamai 12 ir 14 atvejų. Tik vienas mikroskopinio GIST ir du lejomiomų atvejai identifikuoti gastroezofaginėje jungtyje. GIST dažniausiai 70 proc. (35/50) atvejų buvo vidiniame žiediniame raumeniniame sluoksnyje. Visi mikro-GIST buvo šėivinių ląstelių tipo, aiškaus kontūro (87 proc.), juose dažnai susidariusios kolageno skaidulų sancaupos (72 proc.).

Skirtingų lokalizacijų navikų išsivystymo patogeneziniai mechanizmai yra nuolatinė tyrinėjimų sritis. Naujos žinios pagerintų jų prevencijos,

diagnostikos, gydymo ar kontrolės galimybes. Pastaruoju metu ypač reikšmingas GIST tyrinėjimų indėlis priklauso Lietuvos sveikatos mokslų universiteto autoriams (45–47). Buvo tiriamos 15-os skrandžio GIST mikro-RNR ir jų izoformų dereguliacija. Nustatyta 19 GIST asocijuotų mikro-RNR, kurios dalyvavo pagrindiniuose GIST išsivystymo molekulinuose keliuose ir turėjo reikšmingą koreliaciją su *KIT* genu. Gauta teigiama koreliacija tarp miR-509-3p ir GIST epitelioidinio ir mišraus histologinių subtipų, neigiama koreliacija tarp miR-215-5p ir GIST piktybinės elgsenos rizikos. Šie rezultatai leido detaliau paaiškinti GIST išsivystymo mechanizmus ir ateityje tai galėtų lemti naujų gydymo metodų radimąsi (45). MiR-141-3p ir miR-200b-3p reikšmė GIST patogenezėje tirti magistriniame darbe Lietuvos sveikatos mokslų universitete (48). GIST ir lincRNR (angl. *long intergenic non-coding RNAs*) asociacijos tirtos kitame autorių tyrime (47). Jie nustatė teigiamą koreliaciją tarp *lincRNR (H19)* ir žinomo GIST onkogeno *ETVI* ir *mikro-RNR (miR-455-3p)*. Gauti rezultatai ateityje leis geriau suprasti GIST kancerogenezę. *Mikro-RNR* nustatymas padėtų įvertinti GIST piktybinės elgsenos riziką, apsispręsti dėl diagnostikos ir gydymo taktikos. Reikalingi tolesni tyrimai tam pritaikant naujas metodikas (46).

Apibendrinus pirmiau pateiktus literatūros šaltinius ir jų rezultatus akivaizdu, kad išlieka neaiški GIST progresavimo eiga nuo labai mažų mikro-GIST, lokalių ar difuzinės ICC hiperplazijos iki klinikinių GIST formų, pasižyminčių išplitimo rizika. Ir stemplėje šalia gastroezofaginės jungties, ir skrandyje histologiškai nustatomas didelis mikro-GIST ir mikrolejomųjų dažnis. Dažniausiai tyrimams buvo naudojami stemplės ir skrandžio preparatai po jų pašalinimo dėl vėžio. Galbūt šalia vykstantys onkogeniniai mechanizmai ir lėmė tokį dažną mikro-GIST ir lejomųjų susidarymą. Neaišku, ar tokie patys rezultatai būtų gaunami ir populiacijoje be stemplės ir skrandžio onkologinių ligų. Žinių apie GIST išsivystymo molekulinis mechanizmus daugėja. Tačiau šiandien tikslių GIST biožymenų, plačiai taikytinų klinikinėje praktikoje, dar neturime. Ypač tai svarbu kalbant apie labai mažus mikro-GIST ir mažus, iki 20 mm dydžio GIST, siekiant numatyti jų piktybinę elgseną ir progresavimo riziką, o tai leistų tiksliau apsispręsti dėl jų saugesnės kontrolės ar gydymo taktikos.

GIST piktybinės biologinės elgsenos rizikos vertinimas

GIST atsinaujinimą po operacinio gydymo, metastazavimą lemia keletas veiksnių: naviko dydis, mitozijų kiekis 50-yje didelio padidavimo regos laukų, naviko lokalizacija. Pagal šiuos požymius buvo sudarytos GIST piktybinės biologinės elgsenos rizikos vertinimo kategorijos, schemas-

lentelės. Pirmoji tokia paskelbta 2001 m. patologų grupės ir buvo įvardyta kaip NIH (*National Institutes of Health*) arba *Fletcher* (**1 lentelė**). 2006 m. *Miettinen* ir *Lasota* pateikė GIST rizikos vertinimo lentelę remdamiesi 1 900 GIST ilgalaikio stebėjimo rezultatais (**2 lentelė**). Skrandžio GIST būdinga geresnė prognozė nei kitos lokalizacijos navikams.

1 lentelė. NIH sutarimo kriterijai GIST rizikos kategorijoms nustatyti (21)

Rizikos kategorija	Dydis	Mitozių kiekis
Labai maža rizika	< 2 cm	< 5/50 DPRL
Maža rizika	2–5 cm	< 5/50 DPRL
Vidutinė rizika	< 5 cm	6–10/50 DPRL
	5–10 cm	< 5/50 DPRL
Didelė rizika	> 5 cm	> 5/50 DPRL
	> 10 cm	Bet koks mitozijų skaičius
	Bet koks dydis	> 10/59 DPRL

2 lentelė. Miettinen ir Lasota GIST rizikos vertinimo lentelė (22)

Naviko parametrai			Procentas pacientų, kuriems buvo ligos progresavimas ir metastazavimo rizika			
Grupė	Naviko dydis cm	Mitozių skaičius DPRL	Skrandžio GIST	Tuščiosios ir klubinės GIST	Dvylikapirštės žarnos GIST	Tiesiosios žarnos GIST
1	≤ 2	≤ 5/50	0 proc., nėra	0 proc., nėra	0 proc., nėra	0 proc., nėra
2	>2 ≤ 5	≤ 5/50	1,9 proc. labai maža	4,3 proc. maža	8,3 proc. maža	8,5 proc. maža
3a	>5 ≤ 10	≤ 5/50	3,6 proc. maža	24 proc. vidutinė	34 proc. didelė*	57 proc. didelė*
3b	> 10	≤ 5/50	12 proc. vidutinė	52 proc. didelė		
4	≤ 2	> 5/50	0 proc.**	50 proc.**	***	54 proc. didelė
5	> 2 ≤ 5	> 5/50	16 proc. vidutinė	73 proc. didelė	50 proc. didelė	52 proc. didelė
6a	> 5 ≤ 10	> 5/50	55 proc. didelė	85 proc. didelė	86 proc. didelė	71 proc. didelė
6b	> 10	> 5/50	86 proc. didelė	90 proc. didelė		
<p>*Grupės 3a ir 3b, 6a ir 6b yra sujungtos į dvylikapirštės ir tiesiosios žarnos GIST **Šios kategorijos navikų skaičius mažas ***Nebuvo tokios kategorijos navikų atvejų Pastaba: plonosios žarnos ir tiesiosios žarnos GIST prognozės daugelyje kategorijų grupių blogesnė nei skrandžio GIST</p>						

2.4. Kiti poepiteliniai dariniai

Lejomioma

Lejomiomos yra gerybiniai lygiųjų raumenų navikai. Šie navikai sudaryti iš šėivinių ląstelių, kurios imunohistochemiškai yra α lygių raumenų aktinui ir desminui teigiamos reakcijos ir neigiamos CD117, CD34, s100 reakcijoms. Dažniausiai šie PD yra diagnozuojami stemplėje ir daug rečiau skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje. Jie išsivysto sienelės gleivinės ir tikrajame raumeniniuose sluoksniuose. Rečiau gali būti ir pogleiviniame sluoksnyje. Stemplės tikrajame raumeniniame sluoksnyje išsivysto apie 60–80 proc. visų lejomiomų. Apie 90 proc. jų būna stemplės viduriniame (34 proc.) arba apatiniame trečdalyje (56 proc.). Iki 13 proc. atvejų lejomiomos stemplėje būna žiedinės formos. Skrandyje lejomiomų atvejai reti. Skandyje jos dažniausiai būna šalia gastroezofaginės jungties (64–80 proc.), skrandžio kūne (1,5–14,2 proc.), dugne (0–2,9 proc.) ir urve (1,5–2,9 proc.). Lejomiomos specifinių endoskopinių ar EUS požymių neturi. Dėl to jas diferencijuoti nuo kitų PD yra sunkiau. Lejomiomos būna hipoechogeniškos, homogeniškos, aiškaus kontūro, jose dažniau nei GIST ar švanomose būna kalcinātų: atitinkamai lejomiomose 6,5–18 proc., GIST 0–3,5 proc. ir švanomose 0–3,7 proc. Gydymas reikalingas tik tų lejomiomų, kurios sukelia simptomus (disfagiją, kraujavimą, obstrukciją), kitais atvejais reikia tik stebėti (7, 14, 49–52).

Ektopinė kasa

Ektopinė kasa – tai kasos audinio lokalizacija kituose organuose be anatominio ir kraujotakos ryšio su pačia kasa. Tai retas PD: autopsinių tyrimų duomenimis, paplitimas siekia iki 1–2 proc. Ektopinė kasa pagal histologinę sandarą gali būti trijų arba keturių tipų. Heinrich I tipui būdinga, kad ektopinė kasa sudaryta iš visų normalios kasos elementų (acinusų, kasos latakėlių, Langerhanso salelių). Heinrich II tipui būdinga acinusai ir kasos latakėliai, o Heinrich III tipui – tik proliferavę kasos latakėliai. Ektopinė kasa dažniausiai išsivysto skrandyje (ypač urve) (38–26 proc.), dvylikapirštėje žarnoje (28–36 proc.), plonojoje tuščiojoje žarnoje (16 proc.) ir labai retais atvejais gali būti storiojoje žarnoje, blužnyje, tulžies pūsleje, kepenyse, Mekelio divertikule, tulžies latakuose ir kiaušintakyje. Ektopinė kasa dažniausiai yra besimptomė, retai gali būti pilvo skausmas, kraujavimas, nepraeinamumo požymiai, pankreatitas ir labai retai ji gali supiktybėti (< 1 proc.). Endoskopiniai tipiniai ektopinės kasos požymiai yra

šie: lokalizacija skrandžio urve, didžiojoje kreivėje, centrinis įdubimas, sraigę primenanti forma, nepakitę darinį dengiantys sluoksniai. Šis endoskopinis, tipinis ektopinės kasos variantas yra įvardijamas kaip paviršinis ektopinės kasos tipas (darinys yra pogleivyje ir plinta į raumeninį sluoksnį). Kitais atvejais ektopinė kasa gali neturėti nė vieno tipinio endoskopinio požymio (EUS tai būtų gilusis tipas). Jos būna didesnės, lokalizuojasi skrandžio kūno viršutiniame ir viduriniame trečdalyje, išsivysto pogleivyje ar tikrajame raumeniniame sluoksnyje (yra būdingas ketvirto sienelės sluoksnio sustorėjimas). EUS ektopinė kasa būna hipoechogeniška arba tarpinio echogeniškumo, heteroechogeniška, su anechogeniškais intarpais, kartais matomais latakėliais arba cistiniais komponentais ir neryškiomis ribomis. Ektopinė kasa gali lokalizuotis bet kuriame sienelės sluoksnyje – nuo gilaus gleivinės iki serozinio, tačiau dažniausiai randama pogleivyje ir tikrajame raumeniniame sluoksnyje. Ektopinės kasos diferencinė diagnostika sudėtinga, kai atlikus endoskopinį tyrimą nenustatomi tipiniai jos požymiai. Kompiuterinė tomografija (KT) ektopinę kasą diagnozuoja 100 proc. jautrumu ir 82,5 proc. specifiškumu, jei yra nustatomi mažiausiai du kriterijai: plokščia – ovalo forma (ilgiausio ir trumpiausio matmenų santykis $> 1,4$); darinio lokalizacija skrandžio urve, prievartyje, dvylikapirštėje žarnoje; darinio endogeninis išsigaubimas; neaiškus kontūras; dengiančių gleivinės sluoksnių išryškėjimas. KT specifiškumas diagnozuojant ektopinę kasą padidėja iki 100 proc., jei nustatomi daugiau nei trys kriterijai. Tačiau pagrindinis ektopinės kasos diagnostikos metodas lieka EUS. Tuo labiau kad maži dariniai KT būdu gali būti nevizualizuojami. Autoriai išanalizavo Vokietijos EUS registro duomenis (53). Identifikuoti 63 ektopinės kasos atvejai. Tai buvo trečia dažniausiai nustatyta PD etiologija (11 proc.). 84 proc. atvejų ektopinė kasa buvo skrandyje, kitais atvejais – dvylikapirštėje žarnoje. EUS jos buvo ovalo formos (ilgiausio ir trumpiausio matmenų santykis $> 1,76$), dažniau heteroechogeniškos ar mišraus echogeniškumo (52,8 proc.), kiek rečiau homogeniško hipoechogeniškumo (37,7 proc.) ir labai retai homogeniško hiperechogeniškumo (9,4 proc.). 90 proc. atvejų buvo galima tiksliai nustatyti, iš kokio sienelės sluoksnio ektopinė kasa buvo kilusi. Apibendrinant reikia pasakyti, kad jei PD pasižymi tipiniais ektopinei kasai požymiais: lokalizacija skrandžio urve, didžiojoje kreivėje, sraigės forma su centriniu įdubimu, heterogeniniu ar mišriu echogeniškumu su anechogeniškais intarpais ir latakėliais, neryškiais kontūrais ir buvimu pogleiviniame sienelės sluoksnyje arba keliuose sluoksniuose, galime patikimai nustatyti ektopinės kasos diagnozę ir be biopsijos. Kitais atvejais, kai PD yra skrandžio kūne, forma apvali (ilgiausio ir trumpiausio matmenų

santykis < 1,5), homogeniško hipoechogeniškumo, būtina atlikti biopsiją, siekiant diferencijuoti nuo kitų PD (10, 49, 50, 53–62).

Lipoma

Lipoma yra gerybinis PD, sudarytas iš lipocitų. Ji dažniausiai nustatoma atsitiktinai, yra besimptomė ir gali išsivystyti bet kurioje virškinimo trakto dalyje (dažniau storojoje žarnoje). Retais atvejais lipomos būna simptominės, kai dėl išopėjimo atsiranda kraujavimas, pilvo skausmas, žarnų nepraeinamumo požymiai (63–66). Lipomos užima ketvirtą vietą pagal PD etiologijas, nustatytas po EUS tyrimo viršutinėje virškinimo trakto dalyje (8,5 proc., po lejomiomų, GIST ir ektopinių kasų) (53). Endoskopiškai dažniausiai jos pavienės, atrodo kaip aiškių ribų išgauba į spindį, turi gelsvą atspalvį, dengianti gleivinė būna nepakitusi. Spaudžiant biopsinėmis žnyplėmis jos konsistencija minkšta, išlieka įspaudas, vadinamasis „pagalvės paspaudimo“ požymis. Suėmus biopsinėmis žnyplėmis lipomą dengiančius sienelės sluoksnius, šie sluoksniai yra išstempiami laisvai ir nutolsta nuo poepitelinio darinio – tai vadinamasis „palapinės“ požymis. Nors „pagalvės paspaudimo“ požymis yra labai specifiškas (99 proc.), tačiau jautrumas nėra didelis (44 proc.) (3). EUS lipomos yra hiperechogeniškos, homogeniškos, aiškių ribų ir trečiame sienelės sluoksnyje (pogleivyje). Daugeliu atvejų esant tipiniams endoskopiniams ir EUS požymiams jų pakanka lipomos diagnozei nustatyti. Tais atvejais biopsija, gydymas ar kontrolė nereikalingi. Tačiau jei lipoma yra simptominė, gydymas yra būtinas. Tolesnė diagnostika (biopsija, KT tyrimas) ir/ar gydymas reikalingi ir tais atvejais, kai yra abejonių dėl tikslios lipomos diagnozės.

Neuroendokrininis navikas

Neuroendokrininis navikas (NET) – tai retas navikas, kuris išsivysto iš enterochromafininių (neuroendokrininių) ląstelių. Dažniausiai šis navikas lokalizuojasi virškinimo trakte (55 proc.), o jame pagal dažnumą pasiskirsto taip: plonojoje žarnoje (45 proc., dažniau klubinėje žarnoje), tiesiojoje žarnoje (20 proc.), kirmėlinėje ataugoje (16 proc.), storojoje žarnoje (11 proc.) ir skrandyje (7 proc.) (67). Skrandžio NET yra skirstomi į tris tipus. Pirmo tipo skrandžio NET sudaro apie 70–80 proc. visų NET atvejų. Jie yra susiję su lėtiniu atrofiniu gastritu ir dažnai perniciozine anemija (68). Antro tipo skrandžio NET yra susiję su gastrinoma (Zolingerio–Elisono sindromu) ir dažnai kartu su daugine endokrinine neoplazija (MEN1). Šis tipas yra labai retas ir sudaro apie 5 proc. visų skrandžio NET. Šiais abiem atvejais

kraujo tyrime būna hipergastrinemija, skrandyje matomi daugybiniai polipoidiniai arba nežymiai pakilūs navikai, kurie dažniausiai būna maži (iki 1 cm). Didesni polipoidiniai navikai gali būti su centriniu išopėjimo plotu. Dažniausiai šių navikų diagnozę pavyksta patvirtinti po atliktų endoskopijos metu įprastų biopsijų. Trečio tipo skrandžio NET dar kitaip yra vadinami sporadiniais ir nesusijusiais su pirmo ir antro tipų skrandžio NET priežastimis. Šis tipas sudaro apie 20 proc. visų skrandžio NET. Jam yra nebūdinga hipergastrinemija, tačiau būdinga agresyvesnė eiga ir didesnis polinkis į metastazavimą, palyginti su kitais tipais (69). EUS šie navikai būna hipoechogeniški arba izoechogeniški, aiškių ribų. Jie būna antrame sienelės (gleivinė / *lamina propria*) sluoksnyje ir gali išplisti į trečią sienelės sluoksnį (pogleivį) (10). Šiuos navikus gydyti yra būtina. Gydomo taktiką lemia NET dydis, tipas, išplitimas. Pirmo ir antro tipo skrandžio NET, kurie yra < 2 cm dydžio, galima šalinti endoskopiniais metodais, o trečio tipo – endoskopiniais ar chirurginiais metodais. Endoskopiniu būdu NET galima šalinti tuomet, kai navikas yra intraepitelinis ir < 2 cm dydžio arba jis yra *lamina propria*, išplitęs į pogleivį ir yra < 1 cm dydžio (70). Čia yra labai svarbus EUS tyrimas, kuris ir padeda įvertinti išplitimo sienelėje gylį ir spręsti dėl gydymo būdo.

Grūdėtųjų ląstelių navikas

Grūdėtųjų ląstelių navikas – retas poepitelinis darinys, kuris yra kilęs iš nervinių ląstelių (Švano ląstelių) su teigiama imunohistochemine reakcija S-100. Šie navikai gali susiformuoti įvairiuose organuose. Retesniais atvejais jie nustatomi ir virškinimo trakte – apie 11 proc. visų naviko atvejų, ir nuo 5 proc. iki 12 proc. atvejų jie būna daugybiniai. Dažniausiai jie yra nustatomi stemplėje (68 proc.), storjoje žarnoje (21 proc.), skrandyje (9 proc.), plonojoje žarnoje (< 1 proc.) (71). Šie navikai yra geros prognozės ir retai supiktybėja (2–3 proc. atvejais, navikai būna didesni nei 4 cm) (72, 73). Jie retai būna simptominiai ir sukelia tokias komplikacijas kaip kraujavimą ir spindžio obstrukciją (74, 75). Endoskopiškai šie navikai atrodo kaip aiškiai išsigaubę į spindį poepiteliniai dariniai su nepakitusia juos dengiančia gleivine. Jie yra geltono (27 proc.), rausvo arba balkšvai pilkšvo atspalvio. Jų forma kartais primena krūminio danties formą, liečiami biopsinėmis žnyplėmis jie yra kietos konsistencijos. Stemplės grūdėtųjų ląstelių navikai iki 95 proc. atvejų būna mažesni nei 2 cm (76). EUS jie hipoechogeniški, homogeniški, dažniausiai lokalizuojasi antrame ir rečiau trečiame sienelės sluoksniuose. Diferencijuojant hipoechogeniškus darinius stemplėje ir antrame sienelės sluoksnyje (pvz. su lejomiomomis) EUS būdu, grūdėtųjų

ląstelių navikai būna hipoechogeniški, tačiau jų echogeniškumas didesnis nei raumeninio sluoksnio. Jų kontūras būna ne toks ryškus kaip lejomiomų (77). EUS galima tiksliai diagnozuoti šiuos navikus ir be biopsijos (78). Tačiau, norint histologinio patvirtinimo, įprasta biopsija, kontroliuojama endoskopu, gali būti pirmo pasirinkimo diagnostinis metodas. Skrandyje grūdėtųjų ląstelių navikai pasitaiko retai. Jų endoskopiniai ir EUS požymiai tokie pat, kaip ir stemplės grūdėtųjų ląstelių navikų. Diagnozę pusei atvejų galima patvirtinti endoskopijos metu atlikus jų biopsiją. Kitais atvejais išlieka sunkumų atskirti juos nuo GIST, NET ir lipomų. Kokia turėtų būti grūdėtųjų ląstelių navikų tolesnė diagnostika ir gydymas, nėra iki galo aišku. Esant simptominiams atvejams endoskopinis ar chirurginis gydymas yra būtinas, kitas atvejais galima tik kontrolė (71, 79).

Cistiniai dariniai

Vokietijos EUS registro duomenimis, cistos ir abscesai buvo nustatyti 6,9 proc. atvejų iš visų EUS tyrimų, atliktų įtarus PD (53). Cistiniai pogleiviniai dariniai gali būti klasifikuojami į tris EUS tipus: paprasta cista, multicistiniai ir solidiniai navikai (80). Multicistiniai navikai – tai limfangioma, skrandžio cistinė malformacija, hemangioma ir Brunerio liaukų hamartoma. Solidiniai cistiniai navikai – tai duplikacinė cista, skrandžio gleivinės heterotopija, ekopinė kasa, miogeniniai navikai su pažengusia cistine degeneracija ir skrandžio tuberkuloma. Šie cistiniai navikai yra reti. Dažniausiai jie yra besimptomiai. EUS jie atrodo aiškių ribų, anechogeniški, apvalios ar ovalios formos su akustinio sustiprinimo zona. Vienais atvejais jos turi ryšį su sienele ir būna trečiame sienelės sluoksnyje, kitais atvejais šio ryšio nebūna ir jos lieka sienelės išorėje. Uždegiminės cistos visada turi tik vieną hiperechogenišką sienelės sluoksnį. Tarpuplautyje dažniausiai (50–60 proc.) yra nustatomos bronchogeninės cistos (81). Atliekant EUS nustatomas anechogeniškas darinys, kuris neturi sienelės sluoksnių. Jei cista yra besimptomė, gydyti jos nereikia. Biopsija ar kontrolė taip pat nereikalinga. Išimtiniais atvejais, kai EUS metu vaizdas yra hipoechogeniškas ir primena solidinį darinį, yra atliekama EUS kontroliuojama biopsija. Prieš tai būtina profilaktiškai skirti antibiotikų dėl galimo supūliavimo ir mediastinito. Duplikacinė cista yra reta įgimta anomalija. Stemplėje, skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje ji aptinkama labai retai. Endoskopiškai yra matomas išgauba į spindį su ją dengiančia nepakitusia gleivine arba divertikulas. EUS metu matomas anechogeniškas, homogeniškas, aiškių ribų darinys trečiame sienelės sluoksnyje arba sienelės išorėje. Tipiškai cistos sienelė yra sudaryta iš trijų arba penkių EUS sluoksnių. KT tyrime cista labiau primena solidinį

darinį. Tokiais atvejais EUS tyrimas padeda atskirti cistinį darinį nuo solidinio. Simptomines duplikacines cistas gydyti reikia. Nėra daug tyrimų, kurie parodytų jų prognozę. Manoma, kad jos turi labai mažą supiktybėjimo riziką (10).

Uždegiminis fibroidinis polipas

Uždegiminis fibroidinis polipas yra gerybinis PD, kuris dažniausiai randamas skrandyje (82). Šio polipo EUS požymiai – tai hipoechogeniškas, homogeniškas, neaiškių ribų darinys. Kartais jis būna heteroechogeniškas arba hiperechogeniškas (83). Jis lokalizuojasi antrame ir (ar) trečiame sienelės sluoksnyje. Šį PD reikia diferencijuoti nuo NET ir lejomimos, kurie tai pat gali būti tuose pačiuose sienelės sluoksniuose, tačiau pastarų dviejų PD kraštai yra aiškūs.

Endoskopiniai ir EUS PD darinių požymiai apibendrinti **3, 4 ir 5 lentelėse**.

Įvairių PD endoskopiniai ir EUS vaizdai pateikiami disertacijos priedo **12–25 paveiksluose**.

3 lentelė. Endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai poepitelinių darinių skirtumai (6, 7, 84)

Gerybiniai ir minimalios piktybinės rizikos PD	Endoskopinės savybės	EUS sienelės sluoksnis	Endoskopinis ultragarsinis vaizdas	Supiktybėjimo rizika
Lejomioma	Nėra specifinių požymių	Antras arba ketvirtas	Hipoechogeniškas	Nėra (pirminė lejomiosarkoma labai retai)
Lipoma	Gelsvas atspalvis, „pagalvės požymis“	Trečias	Hiperechogeniškas	Nėra
Varikozė	Melsvas atspalvis, vingiuota forma, lengvai susispaudžia	Trečias	Anechogeniška, vingiuotas, su doplerio signalu	Nėra
Švanoma, neuroma, neurofibroma	Nėra specifinių požymių	Trečias arba ketvirtas	Hipoechogeniškas	Labai retai
Grūdėtųjų ląstelių navikas	Nėra specifinių požymių	Antras arba trečias	Hipoechogeniškas	Retai
Uždegiminis fibroidinis polipas	Dažnai vienas polipas, 2–5 cm dydžio, su išopėjusia gleivine	Antras arba trečias (ketvirtas)	Hipoechogeniškas	Nėra

4 lentelė. Endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai poepitelinių darinių skirtumai (6, 7, 84)

Gerybiniai ir minimalios piktybinės rizikos PD	Endoskopinės savybės	EUS sienelės sluoksnis	Endoskopinis ultragarsinis vaizdas	Supiktybėjimo rizika
Dublikacinė cista	Lygios ir taisyklingos formos, švelniai permatoma, susispaudžia	Bet kuris, dažniausiai trečias, būna ir už sienos	Anechogeniškas, 3–5 sienelės sluoksniai, apvalios ar ovalios formos, nėra doplerio signalo	Labai retai
Limfangioma	Į cistą panaši išgauba, lengvai susispaudžia, dažniausiai būna žarnoje	Antras, dažniausiai trečias ir ketvirtas	Anechogeniškas su vidinėmis pertvaromis	Nėra
Ektopinė kasa	Dažniausiai lokalizuojasi skrandžio urve ir turi paviršiuje įdubimą	Antras, trečias ir ketvirtas	Hipoechogeniškas arba mišraus echogeniškumo	Labai retai
Brunerio liaukų hiperplazija	Dažniausiai lokalizuojasi dvylikapirštės žarnos stromenyje	Antras arba trečias	Hiperechogeniškas	Nėra
Glomus navikas	Nėra specifinių požymių	Trečias arba ketvirtas	Hipoechogeniškas	Retai

5 lentelė. Endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai poepitelinių darinių skirtumai (6, 7, 84)

PD piktybiniai ir piktybinės rizikos	Endoskopinės savybės	EUS sienelės sluoksnis	Endoskopinis ultragarsinis vaizdas	Supiktybėjimo rizika
GIST (labai mažos ir mažos piktybinės rizikos)	Nėra specifinių požymių, nėra gleivinės pokyčių	Dažniausia i ketvirtas, retai antras	Maži (≤ 2 cm), ovalios arba apvalios formos, hipoechogeniškas bet labiau hiperechogeniškas lyginant su sienelės raumeniniu sluoksniu. Homogeniškas	Yra
GIST (vidutinės ir didelės piktybinės rizikos)	Dengiančios gleivinės išopėjimas	Dažniausia i ketvirtas, retai antras	Dideli (> 2 cm), nelygus kontūras, hipoechogeniškas, heteroechogeniškas, hipervaskuliarūs, apvado požymis, cistiniai intarpai, hiperechogeniški intarpai	Piktybinis
Lejomiosarkoma	Labai retas	Ketvirtas arba antras	Hipoechogeniškas, heteroechogeniškas, gretimų organų infiltracija	Visada

Lentelės tęsinys.

Neuroendokrininis navikas	Nėra specifinių požymių	Pirmas, antras ir (ar) trečias	Hipoechogeniškas arba izoechogeniškas, taisyklingais kraštais, ovalios ar apvalios formos	Priklauso nuo tipo, dydžio ir lokalizacijos
Metastazės	Nėra specifinių požymių	Bet kuris arba visi	Hipoechogeniškas, heteroechogeniškas	Visada
Linfoma	Nėra specifinių požymių	Antras–ketvirtas	Hipoechogeniškas	Visada

2.5. Poepitelinių darinių endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai

Vokietijos EUS registre nuo 2009 m. sausio iki 2013 m. rugpjūčio buvo atlikti 24 308 EUS tyrimai, iš jų 575 (2,36 proc.) tyrimai įtariant PD viršutinėje virškinimo trakto dalyje. Dažniausiai buvo nustatyti šie PD ir juos imituojančios priežastys: lejomiosos – 28,3 proc. (n = 163), GIST – 18,8 proc. (n = 108), ektopinė kasa – 11 proc. (n = 63), lipomos – 8,5 proc. (n = 49), spaudimo požymiai iš išorės – 8 proc. (n = 46), cistos / abscesai – 6,9 proc. (n = 40), NET ir metastazės – 4,7 proc. (n = 27), kiti arba neaiškūs – 13,7 proc. (n = 79) (53).

PD biopsija ir patologinis ištyrimas išlieka aukso vertės standartu vertinant PD etiologiją ir piktybinę riziką. Toliau pateikiami literatūros šaltiniai, kuriuose aptariami PD endoskopiniai, EUS skirtumai ir jų galimybės nustatyti PD etiologiją.

Endoskopijos ir EUS tyrimų tikslumas diagnozuojant PD įvertintas kitame perspektyviajame tyrime (3). Preliminari EUS PD diagnozė su histologine sutapo 43 proc. (10 iš 23). EUS metu nustatyta GIST diagnozė su histologine sutapo tik 3 (30 proc.) atvejais. Endoskopinio tyrimo jautrumas ir specifiskumas diferencijuojant intramuralinių ir ekstramuralinių darinių spaudimo priežastis siekė 95 proc. ir 64 proc., o EUS – 95 proc. ir 95 proc. Viena dažniausių preliminarių diagnozių, nustatytų EUS būdu, buvo lipomos

(n = 15). Jos nebuvo patvirtintos histologiškai. Endoskopijos metu nustatytas „pagalvės paspaudimo“ požymis buvo 7 atvejais (iš jų 6 lipomos, kurios aptiktos EUS tyrimu). Šio požymio jautrumas diagnozuojant lipomas buvo 40 proc. (CI 95 proc., 16,3–67,7), o specifiškumas 98,8 proc. (CI 95 proc., 93,5–99,9). Apibendrinant teigtina, kad EUS tyrimas nebuvo tikslus diagnozuojant PD ir ypač diferencijuojant hipoechogeniškus PD, tačiau buvo labai efektyvus diferencijuojant intramuralinių PD ir ekstramuralinių spaudimo požymius. „Pagalvės paspaudimo“ požymio, nustatyto endoskopijos metu, specifiškumas nustatant lipomas buvo didelis, tačiau jautrumas nepakankamas.

Skrandžio PD endoskopiniai ir EUS prediktoriai įvertinti kitame retrospektyviajame tyrime (85). Tyrimo imtį sudarė 55 skrandžio PD, kurie buvo patvirtinti histologiškai. Vertinant lokalizaciją GIST nebuvo diagnozuoti skrandžio kardiijoje, o lejomios beveik visos (n = 11) buvo skrandžio kardiijoje (OR, 390; 95 proc. CI: 387–394; p < 0,000) ir tik po vieną atvejį skrandžio kūne ir urve. Ektopinė kasa beveik visais atvejais (n = 11) rasta skrandžio urve. Atliekant EUS tyrimą GIST dažniau turėjo teigiamą doplerio signalą (OR, 9; 95 proc. CI: 6,6–11,4; p = 0,07), netaisyklingą išorinį kontūrą (OR, 7,7; 95 proc. CI: 6–9,4; p = 0,016) ir lokalizavosi IV sienelės sluoksnyje (OR, 18; 95 proc. CI: 16,7–20,9; p = 0,001). Lejomios taip pat dažniausiai buvo randamos ketvirtame skrandžio sienelės sluoksnyje (OR, 7; 95 proc. CI: 5,2–9,5; p = 0,035). Ektopinė kasa beveik visais atvejais lokalizavosi skrandžio sienelės II–III sluoksniuose, o lipomos visais atvejais – III sluoksnyje. Ektopinė kasa buvo heteroechogeniško echogeniškumo (OR, 5,8; 95 proc. CI: 4,1–7,3; p = 0,024). Įvertinus PD dydį, išmatuotą EUS metu, nustatyta, kad ektopinė kasa dažniau buvo < 15,5 mm dydžio (p < 0,001). GIST tikimybė labai padidėjo, kai PD ≥ 21 mm (OR, 7; 95 proc. CI: 5,8–8,4). Apibendrinant pasakytina, kad skrandžio kardiijoje GIST nebuvo diagnozuoti. GIST tikimybė labai sumažėjo, jei PD lokalizavosi ne ketvirtame sienelės sluoksnyje ir buvo mažesnis nei 20 mm.

Kitame tyrime remiantis PD dydžiu ir EUS požymiais įvertinta galimybė diagnozuoti labai mažos ir vidutinės piktybinės elgsenos rizikos GIST (86). Atliekant EUS buvo įvertinti šie požymiai: naviko dydis, heteroechogeniškumas, hiperechogeniški židiniai, kalcinatai, cistiniai pokyčiai, hipoechogeniški židiniai, kontūro netolygumas, išopėjimas. Gauti rezultatai parodė, kad nebuvo reikšmingų šių požymių skirtumų tarp labai mažos rizikos ir vidutinės rizikos GIST. GIST 2–5 cm dydžio intervale 68 proc. atvejų buvo labai mažos rizikos, esant piktybinio progresavimo rizikai 1,9 proc. (22). Priešingai, vidutinės rizikos skrandžio GIST (2–5 cm dydžio,

su > 5 mitozėmis 50 DPRL) piktybinio progresavimo rizika padidėjo iki 16 proc. Apibendrinant šiuos rezultatus labai svarbus prognostinis rodiklis yra mitozių skaičius navike. O jį geriausia sužinoti atlikus viso pašalinto darinio pataloginį ištyrimą. Įvertinti GIST piktybinės elgsenos riziką EUS metu buvo neįmanoma. Remiantis rekomendacijomis, nepriklausomai nuo GIST rizikos grupės šie navikai, jei yra > 20 mm dydžio, turėtų būti gydomi nepriklausomai nuo rizikos grupės (87).

Kaip rodo dar vienas retrospektyvusis tyrimas (88), EUS tikslumas nustatant skrandžio PD darinius buvo nepakankamas. Šio tyrimo imtį sudarė 99 hipoechogeniški skrandžio PD, kurie buvo aptinkami tik skrandžio sienelės III arba IV sluoksniuose. Visi jie buvo patvirtinti histologiškai: GIST 43,4 proc. (n = 43), uždegiminiai fibroidiniai polipai 13,1 proc. (n = 13), švanomos 10,1 proc. (n = 10), neuroendokrininiai navikai 9,1 proc. (n = 9), ektopinės kasos 8,1 proc. (n = 8), lejomios 7,1 proc. (n = 7), ankstyvi skrandžio navikai 4,0 proc. (n = 4) ir po vieną atvejį – pažengusio skrandžio naviko, MALT limfomos, adenokarcinomos metastazės, limfomos, grūdėtųjų ląstelių naviko. Vidutinis PD dydis buvo $20,0 \pm 12,7$ mm. Dažniausiai jie buvo randami skrandžio viršutiniame trečdalyje. Bendras EUS diagnostinis tikslumas diagnozuojant PD buvo 66,7 proc. Skirtingoms PD grupės šis tikslumas skyrėsi: GIST 77,1 proc., neuroendokrininiams navikams 50 proc., ektopinei kasai 50 proc., lejomiosoms 25 proc. ir uždegiminiams fibroidiniams polipams 100 proc. Apibendrinant teigtina, kad EUS diagnostinis tikslumas PD diferencinei diagnostikai buvo nepakankamas. PD dydis, lokalizacija ir lokalizacija skrandžio sienelės sluoksnyje (III ar IV) neturėjo reikšmingos įtakos EUS diagnostiniam tikslumui.

Tyrėjai aiškinosi, ar yra įmanoma EUS metu diferencijuoti skrandžio GIST nuo lejomiosų (89). Buvo tiriami tik histologiškai patvirtintų GIST (n = 46) ir lejomiosų (n = 7) skirtumai. Taip pat įvertinti GIST (vidutinės ir didelės rizikos) ir GIST (labai mažos ir mažos rizikos) skirtumai. Vidutinis lejomiosų dydis buvo $3,6 \pm 2,6$ cm, o GIST $3,5 \pm 2,3$ cm. Nehomogeniškas EUS vaizdas, hiperechogeniški intarpai, kraštinis apvado požymis, didesnis darinio echogeniškumas, palyginti su sienelės tikruoju raumeniniu sluoksniu, dažniau būdingesni GIST nei lejomiosoms ($p < 0,05$). Esant daugiau nei dviem iš pirmiau nurodytų keturių požymių, EUS tyrimo jautrumas, specifiškumas, PPV ir NPV prognozuojant GIST atitinkamai buvo 89,1 proc., 85,7 proc., 97,6 proc. ir 54,5 proc. Vidutinės ir didelės rizikos GIST EUS prediktoriai buvo darinio dydis ir EUS nustatytas kontūro netolygumas. Po daugianarės logistinės regresijos tik maksimalus darinio dydis buvo nepriklausomas vidutinės ir didelės rizikos GIST prognostinis rodiklis (OR,

9,3; 95 proc. CI: 1,6–53,6; $p = 0,013$). Kritinė naviko dydžio reikšmė prognozuojant vidutinės ir didelės rizikos GIST buvo ≥ 35 mm, esant jautrumui, specifiškumui, PPV ir NPV atitinkamai 92,3 proc., 78,8 proc., 63,2 proc. ir 96,3 proc. Apibendrinant šį tyrimą pasakytina, kad EUS leidžia diferencijuoti GIST ir lejomios. EUS metodo tikslumą juos diferencijuojant lemia specifinių EUS požymių kiekis.

Stemplės PD retrospektyviosios analizės (14) imtį sudarė 105 stemplės PD: lejomiomų buvo 77,1 proc. ($n = 84$), GIST – 11,0 proc. ($n = 12$), lejomiosarkomų – 4,6 proc. ($n = 5$) ir grūdėtųjų ląstelių navikų – 3,7 proc. ($n = 4$). Pacientai, kuriems buvo diagnozuotos lejomios, buvo jaunesnio amžiaus nei GIST ir lejomiosarkomų pacientai (52,8 m., 67,6 m. ir 66,2 m., $p < 0,003$). Lejomiomų dydis buvo mažesnis diagnozavus jas pirmą kartą, lyginant su GIST ir lejomiosarkomų dydžiu (32,5 mm, 60,5 mm ir 78,6 mm, $p < 0,003$). Lejomiomų kontrolė buvo atlikta EUS tyrimu. Stemplės lejomios kontrolės grupėje buvo mažesnio dydžio nei tos, kurios buvo pašalintos, – atitinkamai 17,9 mm (8–40 mm) ir 49,7 mm (8–140 mm), $p < 0,003$. Stebėjimo laikotarpiu (vidutinis laikas 30,6 mėn. (9,6–96)) ryškus jų dydžio padidėjimo nebuvo nustatyta. GIST kontrolinė grupė buvo maža ($n = 2$). Vidutinis jų dydis buvo 35,8 mm. Kontrolė atlikta KT tyrimu. Po 22,2 mėn. pakartotas KT tyrimas parodė, kad GIST padidėjo 1 mm, o po 47 mėn. – 3 mm. Apibendrinant šio tyrimo rezultatus, nustatyti 12 GIST atvejų. Dažniausiai stemplėje buvo diagnozuojamos lejomios (77 proc. atvejų). Mažos lejomios (17,9 mm dydžio) stebėjimo laikotarpiu padidėjo labai mažai, simptomų nesukėlė, todėl galima ilgalaikė jų stebėseną.

Kitame retrospektyviajame tyrime EUS tikslumas diagnozuojant mažus (vidutinis dydis 13,6 mm (8–20 mm)) skrandžio PD buvo 45,5 proc. (90). Didžiąją tyrimo imties dalį sudarė PD, kurie lokalizavosi skrandžio sienelės II ir III sluoksniuose ir tik vienu atveju IV sluoksnyje. Visi jie buvo pašalinti endoskopiškai ir ištirti. Galutinės PD etiologijos nustatytos šios: ektopinė kasa ($n = 10$), lejomios ($n = 2$), neuroendokrininiai navikai ($n = 2$), MALT ($n = 2$), lipomos ($n = 1$) ir kiti. Ektopinė kasa EUS metu diagnozuota tiksliausiai (50 proc.). EUS metu preliminarios PD diagnozės nesutapo 58,3 proc. atvejų. Šioje grupėje PD dažniausiai lokalizavosi trečiame sienelės sluoksnyje ir klaidingai buvo diagnozuoti kaip GIST ir neuroendokrininiai navikai. Apibendrinant šį tyrimą, EUS tikslumas nustatant preliminarią PD etiologiją buvo nepakankamas.

Buvo vertinamas ir EUS tikslumas diagnozuojant mažus PD. Retrospektyviojo tyrimo (91) imtį sudarė 37 PD, kurių vidutinis dydis buvo 9 mm (6–18 mm). EUS bendras diagnostinis tikslumas buvo 49 proc. (stemplės PD 20 proc., skrandžio PD 56 proc. ir dvylikapštės žarnos PD 40

proc.). Tiksliausiai EUS tyrimu buvo diagnozuoti ektozinės kasos atvejai (92 proc.), neuroendokrininiai ir grūdėtųjų ląstelių navikai (100 proc.). Klaidingiausiai EUS būdu nustatytos lejomios (17 proc.) ir kiti pažeidimai. Visi dariniai buvo pašalinti endoskopiškai. Po atlikto patologinio ištyrimo galutiniai PD histologiniai atsakymai buvo šie: ektozinė kasa (n = 13), neuroendokrininiai navikai (n = 4), lejomios (n = 6), hiperplaziniai polipai (n = 3), lipomos (n = 3), hamartominiai polipai (n = 2), Brunerio liaukų hiperplazija (n = 2) ir po vieną atvejį grūdėtųjų ląstelių naviko, GIST, polipoidinės foveolių hiperplazijos, židininės žarinės metaplazijos, švanomos. Visi jie EUS tyrimu nustatyti kaip hipoechogeniški PD, kilę iš trečio sienelės sluoksnio ir tik vienas – iš ketvirto. Apibendrinant EUS buvo tikslus ektozinės kasos, neuroendokrininių ir grūdėtųjų ląstelių navikų diagnostikos metodas. Tačiau apskritai EUS diagnostinis tikslumas buvo nepakankamas, todėl siektina gerinti lejomiomų diagnostiką.

Hipoechogeniškų skrandžio PD EUS ypatumus nagrinėjo T. Okai ir bendaaatoriai (92). Tyrimo imtį sudarė 24 skrandžio PD: GIST (n = 19), lejomios (n = 3) ir švanomos (n = 2). Pastebėti šie skirtumai. EUS apvado požymis dažniausiai buvo būdingas GIST (n = 12) ir švanomoms (n = 2) ir šio požymio neturėjo nė viena lejomiosa. GIST buvo hipoechogeniški, tačiau kiek daugiau echogeniškesni nei skrandžio sienelės raumeninio sluoksnio echogeniškumas. Švanomos buvo hipoechogeniškos, tačiau jų vaizdas buvo labiau hipoechogeniškas nei tikrojo raumeninio sluoksnio echogeniškumas. Lejomiomų echogeniškumas buvo toks pat kaip tikrojo raumeninio sluoksnio – izoechogeniškas. Manoma, kad šiuos echogeniškumo skirtumus lėmė skirtinga PD histologinė sandara: skirtingas ląstelių kiekis, fibrozės laipsnis, limfoidinių folikulų kiekis. Yra gerai žinoma, kad sonoskopinis apvado požymis būdingas hepatoceliulinei karcinomai ir kepenų metastazėms. Jis susiformuoja dėl greito naviko augimo. Manoma, kad GIST ir švanomoms šis požymis atsiranda dėl to, kad naviko ląstelės yra įsiterpusios į normalias tikrojo raumeninio sluoksnio ląsteles, arba dėl labai intensyvaus naviko augimo greičio, kai ląstelės yra suspaudžiamos. Šiame tyrime buvo įvertinti ir EUS požymiai, kurie leistų diferencijuoti GIST piktybinės elgsenos rizikos grupes. Tik GIST išorinio kontūro netolygumas ir greitas darinio dydžio padvigubėjimo laikas (9,3 mėn.) buvo reikšmingai būdinga didelės rizikos GIST. Šešių mažos ir labai mažos rizikos GIST vidutinis dvigubo padidėjimo laiko intervalas buvo 18,7 mėn. Viena iš autorių rekomendacijų buvo ta, kad diagnozavus mažą PD, kontrolinė EUS turėtų būti atlikta praėjus ne daugiau kaip vieniems metams. Apibendrinant GIST yra būdingas apvado požymis ir jie būna didesnio echogeniškumo nei tikrojo raumeninio sluoksnio echogeniškumas.

PD diagnostika endoskopiniais ir EUS PD požymiais ir jais paremta balų sistema, buvo nustatyta kitame retrospektyviajame tyrime (56). Šio tyrimo imtis buvo $n = 226$ skrandžio PD. Visi jie turėjo histologinį patvirtinimą. PD etiologija buvo tokia: GIST 30,5 proc. ($n = 69$), ektopinė kasa 30,1 proc. ($n = 68$) ir lejomios 15,5 proc. ($n = 35$), uždegiminiai fibroidiniai polipai 8,8 proc. ($n = 13$), lipomos 5,8 proc. ($n = 13$), švanomos 2,2 proc. ($n = 5$) ir kiti retesni PD 7,1 proc. ($n = 16$). Vidutinis PD dydis buvo $24 \pm 1,4$ mm. Didžioji dalis GIST (79,7 proc.; $n = 56$) buvo skrandžio dugne ir kūne, rečiau – skrandžio urve (18,9 proc.; $n = 13$) ir vienas atvejis – skrandžio kardijoje (1,4 proc.; $n = 1$). Priešingai, daugelis lejomios (80 proc.) buvo skrandžio kardijoje, o ektopinė kasa (88,2 proc.) skrandžio urve. Autorių duomenimis, GIST dažniausiai buvo apvalios ir netaisyklingos formos, ektopinė kasa ir lipomos ovalios, o lejomios netaisyklingos formos. GIST dažniausiai buvo išsivystę tikrajame raumeniniame sluoksnyje (77,3 proc.; $n = 51$), rečiau – gleivinės raumeniniame sluoksnyje (9,1 proc.; $n = 6$) ir pogleiviniame (13,6 proc.; $n = 9$). Lejomios vienodai dažnai buvo kilusios iš gleivinės raumeninio sluoksnio (44,8 proc.; $n = 13$) ir tikrojo raumeninio sluoksnio (48,3 proc.; $n = 14$), labai retai – iš pogleivinio (6,9 proc.; $n = 2$). Balų vertinimo sistemą sudarė šie PD požymiai: lokalizacija, forma, lokalizacija sienelės sluoksnyje ir echogeniškumas. Skirtingiems PD gauti šie balų intervalai: lejomios (0–1), GIST (2–3), ektopei kasai (4–6) ir lipomai (7–8). Šių balų intervalų jautrumas ir specifiškumas diferencijuojant PD atitinkamai buvo: lejomios 75,9 proc. ir 99,5 proc. ($p = 0,073$), GIST 75,8 proc. ir 85,4 proc. ($p = 0,511$), ektopei kasai 84,6 proc. ir 73,1 proc. ($p = 0,001$), lipomoms 91,7 proc. ir 96,7 proc. ($p = 0,07$). Apibendrinant pasakytina, kad derinant endoskopinius ir EUS PD požymius yra galimybė pagerinti šios patologijos diferencinę diagnostiką.

Skrandžio PD diferencinė diagnostika atliekant EUS aptarta kitame retrospektyviajame tyrime (93). Kitaip nei kitose publikacijose, šiame tyrime siekta išsiaiškinti GIST, lejomios ir švanomų skirtumus, remiantis standartizuotomis EUS nuotraukų echogeniškumo (T_{mean}) ir echogeniškumo homogeniškumo (T_{SD}) skaitinėmis reikšmėmis. Tyrimo imtis buvo 65 skrandžio PD: GIST ($n = 50$), lejomios ($n = 6$), švanomos ($n = 9$). T_{mean} ir T_{SD} reikšmės buvo didesnės GIST grupėje nei lejomios ar švanomų ($p < 0,001$), tačiau jos nesiskyrė tarp lejomios ir švanomų ar lyginant labai mažos ir mažos piktybinės elgsenos GIST su vidutinės ir didelės rizikos GIST. Kritinės T_{mean} ir T_{SD} reikšmės buvo 65 ir 75; jos leido diferencijuoti GIST nuo lejomios ir švanomų geriausiu jautrumu ir specifiškumu. Esant nors vienam šios reikšmės padidėjimui, EUS tyrimo jautrumas,

specifiškumas, PPV, NPV ir tikslumas diagnozuojant GIST buvo atitinkamai 94 proc., 80 proc., 94 proc., 80 proc. ir 90,8 proc.

Retrospektyviojo tyrimo autoriai (94) palygino viršutinės virškinimo trakto dalies mezenchiminių navikų, turinčių CD-117 teigiamą CD-117 neigiamą imunohistocheminę reakciją, EUS požymius. CD-117 (+) PD dažniausiai aptikti skrandyje ir po kelis atvejus dvylikapirštėje žarnoje, stemplėje ir gastroezofaginėje jungtyje, o CD-117 (-) PD – stemplėje ir pavieniais atvejais gastroezofaginėje jungtyje, skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje ($p = 0,01$). CD-117 (+) PD dažniau buvo didesni nei 40 mm. Jų vidutinis dydis buvo $42,4 \pm 5,5$ mm, o CD-117 (-) PD vidutinis dydis buvo $19,0 \pm 5,9$ mm ($p = 0,006$). Taip pat CD-117 (+) PD dažniau buvo išopėję, tiriant EUS turėjo anechogeniškus intarpus. Apibendrinant pabrėžtini PD lokalizacijų skirtumai. CD-117 (+) PD – GIST dažniausiai yra nustatomi skrandyje. PD stemplėje yra geros prognozės požymis.

Remiantis pirmiau pateiktomis apžvalgomis darytina išvada, kad endoskopinio ir EUS tyrimų tikslumas diagnozuojant PD yra nepakankamas. Buvo nustatyti endoskopiniai ir EUS PD skirtumai. Tik viename tyrime šių skirtingų požymių derinys buvo pritaikytas PD diferencinei diagnostikai. Biopsija ar PD darinio pašalinimas ir jo pataloginis ištyrimas išliko aukso vertės standartu nustatant PD etiologiją. Ar visais atvejais tokia taktika racionali? Ar yra galimybių pagerinti PD diagnostiką EUS ir kitais radiologiniais metodais? Atsakymai į šiuos klausimus bus pateikti tolesniame skyriuje.

2.6. Kiti poepitelinių darinių diagnostikos metodai

Endoskopinis ir EUS tyrimai yra svarbiausi PD diagnostikos metodai (3, 4, 7, 13, 95). Vidaus organų ultragarsinis (VOUG) ir EUS tyrimai su intravenine kontrastine medžiaga (CH-EUS) prisideda prie dar tikslesnės GIST diagnostikos, jų piktybinio potencialio prognozės, nes leidžia kokybiškiau įvertinti darinio dydį, intranavikinį kraujagyslių piešinį, kontrasto kaupimo homogeniškumą, procentinę naviko tūrio reikšmę, metastazes kepenyse ir jų atsaką į gydymą (96).

EUS su intraveniniu kontrastavimu (CH-EUS) padeda diferencijuoti GIST nuo kitų PD, taip pat įvertinti GIST piktybinės elgsenos riziką (97). CH-EUS jautrumas ir specifiškumas diferencijuojant GIST nuo kitos etiologijos PD buvo 89 proc. (95 proc. CI: 0,82–0,93) ir 82 proc. (95 proc. CI: 0,66–0,92). Prognozuojant GIST piktybinės elgsenos riziką CH-EUS jautrumas buvo 96 proc. (95 proc. CI: 0,90–0,99) ir specifiškumas 53 proc. (95 proc. CI: 0,40–0,66). GIST buvo būdingas signalo sustiprėjimas (angl.

hyperenhancement) ir anechogeniški plotai, priešingai nei lejomiomoms (98). Tų pačių autorių tyrime, pritaikius endoskopinį ultragarsinį tyrimą su elastografija (EUS-EG) GIST ir lejomiomoms, elastografinių požymių skirtumų nenustatyta. Priešingai, kitame tyrime EUS ir EUS-EG požymiai (homogeniškumas, kietumas, elastografiniai tipai) skirtingiems PD skyrėsi. GIST dažniausiai buvo kietesnės struktūros (*Giovannini* klasifikacijos 4–5 balai) (99, 100).

Kitame retrospektyviajame tyrime įvertinti GIST ir gerybinių PD kontrastinės medžiagos kaupimo skirtumai (101). GIST dažniau pasižymėjo didesniu jos kaupimu nei gerybiniai PD. Pastaruosiuose kontrastinės medžiagos kaupimas buvo silpnesnis. CH-EUS su padidėjusio kontrastinės medžiagos kaupimo požymiu (angl. *hyperenhancement*) GIST prognozavo 84,5 proc. jautrumu, 73,3 proc. specifiškumu ir 82,2 proc. tikslumu. GIST ir gerybinių PD homogeniškas ar nehomogeniškas kontrastinės medžiagos kaupimo pobūdis reikšmingai nesiskyrė. GIST < 2 cm dydžio dažniausiai (90 proc.) būdingas homogeniškas kontrastinės medžiagos kaupimas. Didėjant GIST dydžiui, dažnėjo ir GIST atvejai, pasižymintys nehomogenišku kontrastinės medžiagos kaupimu. Dar vieno retrospektyviojo tyrimo duomenimis, CH-EUS tiksliai padėjo atskirti GIST nuo gerybinės kilmės PD (102). Visi GIST pasižymėjo didesnio kontrastinės medžiagos kaupimo požymiu, o gerybinių PD grupėje toks požymis pasitaikė tik vienu atveju. Panašūs rezultatai gauti ir kitame tyrime (103). Visi GIST turėjo padidėjusį kontrastinės medžiagos kaupimą ir didesnę signalo intensyvumą ($47,3 \pm 11,6$ db), o gerybinių PD (lipomų ir lejomiomų) kontrastinės medžiagos kaupimas buvo sumažėjęs ir signalo intensyvumas mažas ($6,2 \pm 1,9$ db). Priešingai, kitame tyrime rezultatai buvo blogesni (104). Diagnostinis tikslumas diferencijuojant GIST nuo gerybinės kilmės PD varijavo nuo 42,9 proc. iki 71,4 proc., o mažos rizikos GIST nuo didelės rizikos GIST – nuo 50 proc. iki 61,5 proc. CH-EUS požymiai kaip netolygus kontrasto kaupimas (angl. *heterogeneous perfusion*) ir netaisyklinga kraujagyslių eiga (angl. *irregular vessels*) tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Be Dėmių be kontrastinės medžiagos kaupimo (*nonenhancing spots*) dažniau buvo nustatoma GIST nei gerybinės kilmės PD, tačiau vienodai dažnai pasitaikė ir mažos, ir didelės rizikos GIST. Tokie EUS požymiai kaip kontūro netolygumas, heteroechogeniškumas taip pat nesiskyrė, tačiau didelės rizikos GIST reikšmingai buvo didesnio dydžio nei gerybiniai PD ir mažos rizikos GIST.

Kitų autorių duomenimis, CH-EUS tyrimas padėjo prognozuoti GIST didelės piktybinės elgsenos riziką 100 proc. jautrumu, 63 proc. specifiškumu ir 83 proc. tikslumu (105). Visais didelės rizikos GIST atvejais buvo

matomos netaisyklingos kraujagyslės ir heterogeniškas kontrastinės medžiagos kaupimas (II tipas). Tačiau esant mažos rizikos GIST, atlikus CH-EUS 8 atvejais buvo nustatytos taisyklingos kraujagyslės ir homogeniškas kontrastinės medžiagos kaupimas (I tipas) ir 5 atvejais heterogeniškas jos kaupimas (II tipas). Visi 7 gerybiniai PD (6 lejomios ir 1 švanoma) turėjo homogenišką kontrastinės medžiagos kaupimą (I tipo). Pabrėžtina, kad 4 GIST atvejai (≤ 3 cm dydžio) po CH-EUS ištyrimo buvo nustatyti kaip didelės rizikos. CH-EUS tyrimas galėjo tiksliau nei EUS įvertinti mažo dydžio GIST piktybinės elgsenos riziką. Tame pačiame tyrime nustatyta, kad atlikus EUS ir CH-EUS tyrimus didelės rizikos GIST buvo dažniau heterogeniški, su skiltėtu kontūru, netaisyklingomis kraujagyslėmis ir anechogeniškais nekrozės centrais, palyginti su mažos rizikos GIST. Kito tyrimo rezultatai parodė, kad atlikus CH-EUS tyrimą vidutinės ir didelės rizikos GIST navikuose dažniau buvo matomos didelio spindžio (0,5 mm) intranavikinės kraujagyslės ($n = 5$), palyginti su labai mažos rizikos ir mažos rizikos GIST ($n = 1$) (106). Netaisyklingos intranavikinės kraujagyslės, nustatytos CH-EUS tyrimu, didelės ir vidutinės rizikos GIST diferencijavo nuo mažos ir labai mažos rizikos GIST 70 proc. jautrumu ir 100 proc. specifiškumu (107). Apibendrinant pasakytina, kad CH-EUS tyrimas yra labai efektyvus diferencijuojant PD ir prognozuojant GIST piktybiškumo riziką. Tai patvirtinto ir vienintelė iki šiol atliktų tyrimų šia tema metaanalizė. CH-EUS jautrumas ir specifiškumas diferencijuojant GIST ir kitos etiologijos PD buvo 89 proc. ir 82 proc., o prognozuojant GIST piktybinės elgsenos riziką CH-EUS jautrumas buvo 96 proc. ir specifiškumas 53 proc. (97). EUS-EG tyrimo tikslumas diagnozuojant PD nėra iki galo aiškus, literūros šaltinių skaičius šia tema nėra pakankamas.

Vidaus organų ultragarsinis tyrimas (VOUG) vizualizuojant skrandžio PD buvo diagnostinis 69 proc. atvejų, kai vidutinis PD dydis buvo 25 mm (4–55 mm) (108). Tyrimo imtį sudarė 51 PD, kurie diagnozuoti po EUS tyrimo. VOUG buvo atlikta iš karto po šio tyrimo, prieš tai papildomai pripildžius skrandį 150–800 ml vandens. PD buvo šiose skrandžio vietose: kardiijoje ir dugne – 14, kūne – 25, urve – 12. Atlikus VOUG jie dažniau buvo matomi, jei PD lokalizacija buvo skrandžio kūnas (ypač jei > 30 mm dydžio (100 proc.)), urvas (jei > 30 mm dydžio (100 proc.)), visos lokalizacijos, jei būdavo priekinėje sienoje ir skrandžio mažojoje kreivėje (82 proc. ir 86 proc.). PD EUS vaizdas ir lokalizacija sienelės sluoksnyje neturėjo reikšmingos įtakos VOUG rezultatui. PD ≤ 10 mm, 11–20 mm ir 21–30 mm dydžio grupėse atliekant VOUG tyrimą jie buvo matomi, išmatuotas jų dydis ir nufotografuoti atitinkamai 50 proc. (4/8), 53 proc. (7/13), 73 proc. (11/15) atvejų. VOUG tyrimas galėtų būti pagrindinė PD

dinamikos stebėjimo priemonė. Šio tyrimo tiksli vieta PD diagnostikos algoritme dar turėtų būti patikslinta po atliktų didelių imčių perspektyviųjų tyrimų.

Kito tyrimo duomenimis, VOUG jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant skrandžio PD siekė atitinkamai 82,5 proc. ir 100 proc. (109). VOUG buvo diagnostinis 93 proc. (94/101) skrandžio PD atvejų (110). Kitame tyrime prieš atliekant VOUG pacientams buvo duodama išgerti celiuliozės pagrindu padarytos kontrastinės medžiagos. Rezultatai buvo labai geri: skrandžio PD pavyko vizualizuoti 94 proc. (89/95) atvejų (111). Šeši nedidžiausi PD atvejai buvo skrandžio dugne ir kardiijoje, 7–12 mm dydžio. Pastarųjų tyrimų geresnius rezultatus galėjo lemti skirtingi populiacijų požymiai (tyrimai atlikti Azijoje, galėjo būti skirtingas kūno masės indeksas tarp imčių).

Daugiapjūvės kompiuterinės tomografijos (KT) tikslumas nustatant ir klasifikuojant skrandžio PD buvo 85,3 proc. ir 78,8 proc. (112). Šiame tyrime taip pat buvo palygintas KT ir EUS diagnostinis tikslumas. Abu metodai leido tiksliai nustatyti GIST. KT vaizduose GIST dažniau buvo heterogeniški, intensyviai kaupė kontrastinę medžiagą. KT tyrimu ektopinės kasos atvejai dažniausiai nustatyti skrandžio urve, buvo pailgos formos (ilgiausio ir trumpiausio matmenų santykis $> 1,4$), visi buvo endofitinės formos su centriniu įdubimu, netolygiu kontūru ir dažniausiai heterogenišku ir didelio intensyvumo kontrastinės medžiagos kaupimu, o lejomios dažniausiai buvo tolygaus kontūro, homogeniškos ir dažniausiai silpnai kaupė kontrastinę medžiagą.

Kitame tyrime KT tyrimo jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant skrandžio PD buvo 69,6 proc. ir 100 proc., teigiama prognostinė vertė 100 proc. ir neigiama prognostinė vertė 45,2 proc. Kritinė PD dydžio reikšmė vizualizuojant KT metodu buvo 10 mm (113). KT metodu buvo galima nustatyti skrandžio PD, kai jų vidutinis dydis buvo $27,4 \pm 9,9$ mm, ir nebuvo galima jų nustatyti, kai dydis buvo $11,0 \pm 2,4$ mm (114). Atlikus retrospektyviąją analizę buvo palygintas EUS ir KT tyrimų tikslumas diagnozuojant skrandžio PD (115). Po šių tyrimų visi skrandžio PD buvo pašalinti ir atliktas patologinis ištyrimas. Gauti rezultatai parodė, kad EUS tyrimo diagnostinis tikslumas buvo didesnis nei KT, bet su tam tikromis išimtimis. EUS bendras diagnostinis tikslumas buvo 64,2 proc., o KT – 50,9 proc. Abiem metodais gana efektyviai nustatytos priešoperacinės GIST diagnozės ir prasčiau – kitos etiologijos PD diagnozės. Diagnozuojant GIST, lejomios ir ektopinę kasą, EUS tyrimo tikslumas buvo atitinkamai 83,9 proc., 37,5 proc. ir 57,1 proc., o KT tyrimo tikslumas – 74,2 proc., 0 proc. ir 14,3 proc. EUS tyrimo dažniausios diagnostinės klaidos buvo susijusios su

GIST ir lejomųjų diferenciacija (skrandžio kardiijoje net ir didesni nei 3 cm dydžio PD buvo lejomios, skrandžio kūne ir dugne GIST klaidingai diagnozuoti kaip lejomios). KT tyrimas leido tiksliau diagnozuoti skrandžio limfomą, lipomą ir duplikacinę cistą. Tais atvejais, kai po EUS tyrimo skrandžio kūno ir dugno GIST buvo nustatyti kaip lejomios, KT tyrimas visais šiais atvejais tiksliai diagnozavo GIST.

KT tyrimo tikslumas diferencijuojant skrandžio GIST ir ne-GIST buvo įvertintas kitame tyrime (116). Nustatyti septyni reikšmingi jų požymių skirtumai: GIST dažniau buvo vyresnio amžiaus pacientams (> 49 m.), nebuvo nė vieno GIST atvejo skrandžio kardiijoje, GIST dažniau buvo netolygaus kontūro, vaizduose be kontrastinės medžiagos jie dažniau buvo mažesnio intensyvumo (≤ 43 HU), kontrastiniuose vaizduose heterogeniški ir su nekrozės zonomis, nebūdingas limfmazgių padidėjimas. Remiantis šiais požymiais buvo sudaryta ir validuota GIST prognozavimo sistema, priskiriant kiekvienam požymiui po vieną balą. Nustatyta, kad kritinė balų suma ≥ 4 , su plotu po ROC kreive 0,97, GIST prognozavo 92 proc. diagnostiniu tikslumu, 100 proc. jautrumu ir 100 proc. NPV.

Skrandžio PD (2–5 cm dydžio) diagnostika KT ir EUS metodais buvo įvertinta kitame retrospektyviajame tyrime (117). Tyrimo imtį sudarė tik GIST ir lejomios, histologiškai patvirtinti po pašalinimo. EUS tyrimo diagnostinis tikslumas siekė 74,6 proc., o KT – 78,9 proc. GIST tiksliausiai prognozavo šie KT požymiai: intranavikinės nekrozės zonos bei didžiausio ir mažiausio matmenų santykis, mažesnis nei 1,5.

KT tyrimas tiksliai diferencijavo skrandžio kardiijos lejomios nuo GIST (118). Lejomiosoms buvo būdingi šie KT požymiai: lokalizacija apimant ir gastroezofaginę jungtį, homogeniškas vaizdas po kontrastavimo, žemo ir vidutinio intensyvumo kontrasto kaupimas, nebuvo stebima žemo kontrastinio intensyvumo (< 20 HU) plotų, nebūdingas paviršiaus įdubimas arba išopėjimas, didžiausio ir mažiausio matmens santykis $> 1,2$ ir kontrasto kaupimo intensyvumo reikšmė $\leq 71,2$ HU. Kai bent 5 iš šių požymių buvo nustatyti skrandžio kardiijos PD, KT tyrimo jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant lejomios buvo 100 proc. ir 89,5 proc. su plotu po ROC kreive 0,99. Aptikus daugiau nei 6 požymius, specifiškumas padidėjo iki 100 proc.

Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas (MRT) su ar be pozitronų emisijos tomografijos buvo informatyvus skrandžio PD diagnostikos metodas (119). Po daugianarės logistinės regresijos buvo nustatyta tik T2 signalo intensyvumo reikšmingas skirtumas tarp GIST ir gerybinės kilmės PD, o signalo sustiprėjimo pobūdis (angl. *pattern of enhancement*) – homogeniškas ar heterogeniškas, ADC reikšmė (angl. *apparent diffusion*

coefficient) ir SUV_{max} reikšmė (angl. *maximum standardized uptake value*) reikšmingai skyrėsi tarp mažos piktybinės rizikos ir didelės piktybinės rizikos GIST.

Plonosios žarnos GIST, diagnozuotų KT tyrimu, retrospektyvioji analizė (120) parodė, kad klubinės plonosios žarnos GIST dažniau buvo diagnozuoti vyrams (72,3 proc. visų atvejų). Žarnų nepraeinamumo požymio nebuvo nustatyta nė vienu atveju. Dvylikapirštės žarnos GIST dažniausias klinikinis požymis buvo kraujavimas (25 proc.), tuščiosios ir klubinės plonosios žarnos GIST – pilvo skausmas viršutinėje dalyje (atitinkamai 43,9 proc. ir 38,3 proc.). Klubinės plonosios žarnos GIST dažniau buvo diagnozuoti didesni $9,77 \pm 4,14$ cm nei dvylikapirštės žarnos $7,41 \pm 4,97$ cm ($p=0,043$) ir tuščiosios plonosios žarnos GIST $8,14 \pm 3,13$ cm ($p = 0,027$). Didelės piktybinės elgsenos rizikos GIST dažniau diagnozuoti klubinėje žarnoje (66 proc.) nei dvylikapirštėje žarnoje (36,8 proc., $p = 0,002$) ir tuščiojoje plonojoje žarnoje (43,9 proc., $p = 0,004$). Naviko išplitimo į limfmazgius nebuvo nustatyta nė vienu atveju. Metastazių į kitus organus buvo 28 atvejais (dažniausiai į kepenis ir pilvaplėvę). Kontrastinės medžiagos kaupimo intensyvumas reikšmingai skyrėsi skirtingose plonosios žarnos dalyse. Vidutinė RTM (angl. *region-to-muscles*) reikšmė buvo didžiausia dvylikapirštės žarnos GIST $1,53 \pm 0,31$, palyginti su mažesne RTM reikšme tuščiosios plonosios žarnos GIST $1,38 \pm 0,37$ ($p = 0,016$) ir klubinės plonosios žarnos GIST $1,31 \pm 0,21$ ($p < 0,001$).

Plonosios žarnos mažų GIST (< 2 cm) atvejų skaičius padažnėjo įdiegus KT enterografiją plonosios žarnos ligų diagnostikai (121). Dažniausias KT enterografijos indikacijos buvo įtariamas kraujavimas (40,5 proc.), pilvo skausmas (37 proc.), kontrolė po onkologinių ligų gydymo (9 proc.) ir kliniškai įtartas plonosios žarnos navikas (13 proc.). Plonosios žarnos maži GIST dažniausiai buvo besimptomiai ir be metasatazavimo požymių. Didelės piktybinės rizikos ir išplitę GIST buvo didesni atitinkamai – $7,5 \pm 4,9$ cm ir $9,2 \pm 7,6$ cm ($p < 0,001$), išopėję ($p \leq 0,021$), darinyje buvo matoma kontrastinės medžiagos ar oro ($p \leq 0,021$), nekrozė ($p = 0,005$). Tik išplitę GIST turėjo netolygų arba invazyvų kontūrą ($p < 0,01$).

2.7. Poepitelinių darinių biopsijos metodai

Poepitelinių darinių etiologijos nustatymas priklauso nuo daugelio diagnostinių metodų: endoskopijos, EUS, biopsijos. Nustatyta etiologija lemia geriausią PD kontrolės ar gydymo plano rekomendavimą. Ar tikrai visais atvejais yra būtina ir įmanoma PD biopsija? Koks biopsijos metodas būtų tiksliausias? Europos gastrointestinės endoskopijos draugija (ESGE) paskelbė EUS kontroliuojamų biopsijų klinikines gaires (5). Šiame sutarime aptarta ir PD diagnostikos taktika. Diagnozavus PD turi būti atliekama paprasta jo biopsija imant mėginius iš tos pačios vietos. Tuo veiksmu yra siekiama apnuoginti PD ir padidinti biopsijos diagnostinį efektyvumą. Šis biopsinis metodas vadinamas „kąsnio iš kąsnio“ (angl. *bite-on-bite*). Jo bendras diagnostinis tikslumas siekė apie 62 proc. (17–94 proc.) (122–130) **6, 7 ir 8 lentelės.**

6 lentelė. Poepitelių darinių biopsijos „kąsnio iš kąsnio“ metodu rezultatų palyginimas

Tyrimas	Metodas	Biopsinių žnyplių tipas	Biopsija, kontroliuojama	Biopsijų skaičius
(122)	„Kąsnio iš kąsnio“	Didelio skersmens kaušelis (<i>Jumbo</i>) ¹	Endoskopu	10 (5x2)
(123)	„Kąsnio iš kąsnio“	Didelio skersmens <i>Radial Jaw 3</i> ¹	Endoskopu	8 (4x2)
(124)	„Kąsnio iš kąsnio“ ³	NN ²	Endoskopu	4
(126)	„Kąsnio iš kąsnio“ ³	Standartinio dydžio <i>FB-25K-1 Olympus</i>	Endoskopu	2-8
(127)	Standartinis ⁴	<i>Jumbo</i>	NN	8,5 (3-18)
(128)	„Kąsnio iš kąsnio“ ⁵	Didelio skersmens <i>Radial Jaw 4 jumbo</i>	Endoskopu	5 (3-9)
(129)	„Kąsnio iš kąsnio“	Didelio skersmens <i>Radial Jaw 4 jumbo</i>	Endoskopu	NN
(130)	„Atidengiantis“	Didelio skersmens <i>Radial Jaw 4 jumbo</i>	Endoskopu	NN

¹Biopsijos atliktos tik poepiteliniams dariniams, kurie buvo pogleiviniame (III) sluoksnyje; ²nėra nurodyta; ³biopsijos atliktos poepiteliniams dariniams, kurie buvo tikrajame raumeniniame (IV) sluoksnyje ir be gleivinės pokyčių; ⁴biopsijos atliktos poepiteliniams dariniams, kurie buvo tikrajame raumeniniame (IV) sluoksnyje ir su gleivinės pokyčiais ar be jų; ⁵biopsinės medžiagos informatyvumas įvertintas iš karto procedūros metu

7 lentelė. Poepitelinių darinių biopsijos „kąsnio iš kąsnio“ metodu rezultatų palyginimas

Tyrimas	Tyrimo tipas	Imties dydis n	Diagnostinis tikslumas proc.	Komplikacijų dažnis (nesunkių) n/ proc.	Komplikacijų dažnis (sunkių) n/ proc.
(122)	Retrospektyvusis	28	39 proc. (11/28)	1/3,6 proc.	–
(123)	Perspektyvusis	23	17 proc. (4/23)	–	–
(124)	Retrospektyvusis	16 ¹	94 proc. (16/17)	–	–
(126)	Perspektyvusis	37	38 proc. (14/37) ²	5/14 proc.	–
(127)	Retrospektyvusis	23	21 proc. (5/24) ⁴	NN ³	NN
(128)	Retrospektyvusis	22	91 proc. (20/22)	5/23 proc.	–
(129)	Retrospektyvusis	129	59 proc. (76/129) ⁵ 65 proc. (56/86) ⁶ 40 proc. (10/25) ⁷	–	45/35 proc. ⁸
(130)	Perspektyvusis	72	92 proc. (66/72)	–	1/1.3 proc.

Lentelės tęsinys.

¹12 lejomiomų ir 4 lejomiosarkomos; ²biosijos dažniau buvo diagnostinės stemplės poepiteliniams dariniams (54 proc., $p = 0,109$); ³nėra nurodyta; ⁴trys GIST buvo išopėję; ⁵bendras diagnostinis tikslumas; ⁶diagnostinis tikslumas PD iš trečio sienelės sluoksnio; ⁷diagnostinis tikslumas PD iš ketvirto sienelės sluoksnio; ⁸kraujavimas po biopsijos dažniau buvo PD iš ketvirto sluoksnio.

8 lentelė. Poepitelinių darinių biopsijos „kąsnio iš kąsnio“ metodu rezultatų palyginimas

Tyrimas	PD dydis, mm	GIST vidutinis dydis, mm	GIST skaičius n	Imunohistochemija pavyko (+) arba nepavyko (-)	GIST mitozijų skaičiaus įvertinimas 50 DPRL taip (+), ne (-) ar neaišku (?)
(122)	16	-	-	-	-
(123)	15,6 (7-80)	-	-	-	-
(124)	≥ 20	-	-	-	-
(126)	NN ¹	NN	1	+	-
(127)	NN	NN	5	+	-
(128)	26 (9-11)	NN	12	+	NN
(129)	14,9 ± 9,3	NN	3	NN	NN
(130)	14	NN	33	+	+

¹ Nėra nurodyta.

Apibendrinant „kășnio iš kășnio“ metodu atliekamų biopsijų tyrimų rezultatus, jų atlikimo metodikos nebuvo standartizuotos. Buvo naudojamos skirtingos biopsinės žnyplės. Varijavo biopsijos metu paimtų mėginių skaičius. Diagnostinis tikslumas kito nuo 17 proc. iki 94 proc. Tai galėjo lemti nevienodos imčių savybės, biopsijos atlikimo metodikos, mėginių informatyvumo vertinimas procedūros metu. Biopsija dažniau buvo informatyvi, kai PD buvo trečiame sienelės sluoksnyje, didesni nei 20 mm ir biopsijos metu buvo pašalinami PD dengiantys sluoksniai. Nustatyti GIST piktybinės elgsenos rizikos grupės buvo galima tik viename tyrime.

Jei PD diagnozė po biopsijos „kășnio iš kășnio“ metodu lieka neaiški, EUS kontroliuojama PD biopsija atliekama, kai (5):

1. $PD \geq 2$ cm, hipoechogeniškas, besimptomis, lokalizuojasi skrandyje ar gastroezofaginėje jungtyje ir planuojama tik ilgalaikė stebėseną;
2. įtariamas GIST ir numatomas specifinis medikamentinis gydymas;
3. siekiama diferencijuoti karcinomą, neuroendokrininį naviką, limfomą ar intramuralinę metastazę.

EUS kontroliuojama PD biopsija neatliekama, kai:

1. PD yra simptominis ir operacinis gydymas būtinas;
2. $PD < 2$ cm, lokalizuojasi stemplėje ir skrandyje;
3. atlikus EUS, PD turi būdingus lipomas ir duplikacinės cistos požymius;
4. yra stemplės poepitelinė cista;
5. gydymas negali būti taikomas dėl blogos paciento sveikatos būklės.

Šios rekomendacijos buvo suformuotos remiantis labai žemo įrodymo lygio tyrimais. EUS kontroliuojamos PD biopsijos būna diagnostinės 60 proc. atvejų (95 proc. CI: 55–65 proc.) (131). ESGE sutarime teigiama, kad PD biopsija gali būti atliekama ir kitais biopsijos metodais. Jų pasirinkimą lemia konkretaus centro patirtis. PD diagnostikai taikomi šie kiti biopsijos metodai:

1. Kanalo sudarymas ir paskesnė gilioji biopsija (132);
2. SINK (*Single-Incision Needle-Knife*) (133, 134);
3. MIAB (*Mucosal-Incision Assisted Biopsy*) (135);
4. GB-ESD (*Gilioji Biopsija, atliekama po Endoskopinės Submukozinės Disekcijos*) (136, 137);

5. EUS-CHDB (*Endoscopic Ultrasound-guided Cutting of Holes and Deep Biopsy*) (138);
6. EUS-KB (endosonoskopiškai kontroliuojama gilioji biopsija „rakto skylės“ (*Keyhole Biopsy*) metodu) (139);
7. SESD (*Small Endoscopic Submucosal Dissection biopsy*) (140);
8. „Nuplėšiamoji“ (*Jumbo biopsy “unroofing”*) (130);
9. EPR-UT (*Endoscopic Partial Resection using the Unroofing Technique*) (141).

Toliau apžvelgiami tyrimai, kurie nagrinėjo PD giliosios biopsijos (GB) metodus. Giliosios biopsijos diagnostinis tikslumas nustatant PD buvo pasiektas 87,5 proc. (95 proc. CI: 71–96,5 proc.) (28/32) (132). Tyrimas buvo retrospektyvusis, jame analizuoti 32 PD: stemplėje 15,6 proc. (n = 5), skrandyje 68,8 proc. (n = 22), dvylikapirštėje žarnoje 3 proc. (n = 1), plonojoje klubinės žarnos dalyje 3 proc. (n = 1), storojoje žarnoje 9,4 proc. (n = 3). Vidutinis PD dydis: 21,6 ± 11 mm (5–41 mm). Prieš GB visais atvejais buvo atliekamas PD ištyrimas mažu ultragarsiniu davikliu (12 MHz): buvo įvertintas PD dydis, echogeniškumas, kontūras ir kokiam sienelės sluoksnyje buvo susidaręs. GB buvo daroma tik patvirtinus intramuralinę PD kilmę. Tik diaterminės kilpos galiuku (*Boston Scientific* ir *Interplex Industries, Inc., Andrei*. Hangzhou, Kinija) buvo atliekama PD dengiančių sienelės sluoksnių koaguliacija (koaguliacijos ilgis 1/3 PD dydžio). Per padarytą kanalą atliktos PD biopsijos (naudotos standartinės vienkartinės biopsinės žnyplės – *Boston Scientific* ir *Fuji*). Vidutiniškai iš kiekvieno PD biopstatai imti 5 kartus. Biopsinės žnyplės nebuvo traukiamos per endoskopo kanalą, o ištraukiamos su visu endoskopu, siekiant išvengti biopsinės medžiagos praradimo. Vidutinis biopsinės medžiagos kiekis buvo apie 4 mm. Visos procedūros buvo atliktos ambulatoriškai. Sunkių komplikacijų (perforacijos ar stipraus arterinio kraujavimo) nepasitaikė. Tik dviem atvejais (6 proc.) po GB buvo neintensyvus kraujavimas, kuris sustabdytas endoskopiniais metodais. Atlikus biopsinės medžiagos pataloginį ištyrimą, nustatyta ši PD etiologija: lipoma (n = 5), fibroidinis polipas (n = 2), lejomoma (n = 7), švanoma (n = 1), ektopinė kasa (n = 5), limfoma (n = 2), epitelinis stromos navikas (n = 1), GIST (n = 3) ir lejomiosarkoma (n = 2). Bendras GB diagnostinis tikslumas nustatant PD buvo pasiektas 87,5 proc. (95 proc. CI: 71–96,5 proc.) (28/32). Esant PD ≥ 10 mm dydžiui diagnostinis tikslumas buvo didesnis: 92,9 proc. (95 proc. CI: 76,5–99,1 proc.) (26/28), o esant PD ≥ 12 mm – 100 proc. (95 proc. CI: 84,6–100 proc.) (22/22). Tyrimas atskleidė šiuos GB naudingumo aspektus: a) pritaikius mažus ultragarsinius daviklius endoskopojuojant, GB buvo atlikta

tos pačios procedūros metu; b) dėl to sutrumpėjo PD diagnostikos laikas; c) nereikia, kad atliekant tyrimą dalyvautų gydytojas patologas; d) mažesnės išlaidos; e) gaunamas didesnis kiekis biopsinės medžiagos, dėl to patologinė diagnostika pritaikant imunohistochemiją yra tikslesnė. Buvo nustatyti šie tyrimo trūkumai: a) tyrimo dizainas retrospektyvus; b) maža tyrimo imtis; c) mažas GIST skaičius; d) neaišku, ar pakako biopsinės medžiagos kiekio, kad būtų gauta DPRL ir nustatyta GIST piktybinės elgsenos rizika; e) tyrimas atliktas vieno tyrėjo ir neaišku, koks būtų diagnostinis tikslumas ir komplikacijų dažnis atliekant GB gydytojui, kuris neturi tokios patirties.

Kitame retrospektyviajame tyrime (133) įvertintas dar vienas PD GB metodas – SINK (angl. *Single-incision needle-knife*), kai PD dengiantys sluoksniai įpjunami vienu išilginiu pjūviu naudojant adatinį papilatomą ir atliekant endoskopu kontroliuojamą biopsiją. 49 pacientams atlikta 50 SINK biopsijų viršutinės virškinimo trakto dalies PD (stemplėje $n = 5$, gastroezofaginėje jungtyje $n = 9$, skrandyje $n = 9$, dvylikapirštėje žarnoje $n = 3$). PD dydžio mediana buvo 24 mm (10–80 mm). Visiems pacientams prieš biopsiją buvo atliktas EUS ištyrimas radialiniu ar linijiniu endosonoskopais. 73,4 proc. ($n = 36$) poepitelinių darinių buvo kilę iš ketvirto sienelės sluoksnio. Tyrimo imtį sudarė tik tie PD, kurie buvo didesni nei 10 mm, buvo endofitinės formos, ir reikėjo paneigti piktybinę PD kilmę (GIST). Biopsijos atlikimą lėmė individualus gydytojo apsisprendimas. Pirma – kontroliuojant endoskopu ar duodenoskopu buvo atliekamas PD dengiančių sienelės sluoksnių vienas 10 mm išilginis įpjovimas. Antra – paskui buvo atliekama PD biopsija standartinėmis žnyplėmis. Paimti 3–6 biopsiniai mėginiai. Procedūrų atlikimo patalpoje patologo, vertinančio biopsijos informatyvumą, nebuvo. Kraujavimo prevencijos tikslu biopsijos vieta buvo suglausta 1–2 spauštukais. Pacientai buvo stebimi 2–3 valandas. Sunkių komplikacijų – perforacijos, intensyvaus kraujavimo, po kurio reikėtų eritrocitų masės transfuzijos, hospitalizacijos, pakartotinės endoskopinės hemostazės ar operacinio gydymo, nebuvo. Nesunkių komplikacijų pasitaikė visais atvejais. Dažniausiai tai buvo nestiprus kraujavimas įpjovus PD dengiančius sienelės sluoksnius, ir jis sėkmingai buvo sustabdytas spauštukais (45/49). Keturiais atvejais (8 proc.) atliekant hemostazę spauštukais kraujavimas išliko ir reikėjo naudoti kitus endoskopinius kraujavimo stabdymo metodus (injekcinę hemostazę adrenalinu ir/ar koaguliaciją bipoliaru). Biopsijos buvo diagnostinės 86 proc. ($n = 42$) atvejų. 91 proc. (40 iš 44) atvejų biopsinės medžiagos pakako, kad būtų atlikti imunohistocheminiai tyrimai. 26 PD atvejais, kai anksčiau taikytais biopsijos metodais nepavyko nustatyti tikslios diagnozės, atlikus SINK biopsiją buvo pasiektas 85 proc. (22 iš 26) diagnostinis tikslumas.

SINK biopsijos efektyvumui PD dydis < 20 mm ar ≥ 20 mm įtakos neturėjo ir jis atitinkamai buvo 89 proc. (16/18) ir 87 proc. (27/31), $p = 0,63$. Tyrimas turėjo trūkumų. Visų pirma, jis buvo retrospektyvusis. Antra, SINK nebuvo palygintas su kitais galimais biopsijos metodais. Trečia, nebuvo įvertinta GIST piktybinės elgsenos rizika, neaišku, ar biopsinėje medžiagoje pakako 50 DPRL tam, kad būtų įvertintas mitozijų skaičius, jei lygintume su pooperaciniu GIST patologiniu ištyrimu.

Carlos de la Serna-Higuera su bendraautoriais įvertino SINK giliosios biopsijos naudą diagnozuojant viršutinės virškinimo trakto dalies PD (134). Tyrimo imtis – 14 PD. Pirmais 10 atvejų buvo atliekamas EUS tyrimas radialiniu ir linijiniu endosonoskopais, o paskutiniaisiais 4 atvejais – tik linijiniu. Gilioji biopsija buvo atliekama naudojant linijinę endosonoskopą ir procedūrą kontroliuojant endoskopiniu vaizdu. Pirmą buvo atliekamas PD dengiančių sluoksnių linijinis 6–12 mm ilgio įpjovimas adatinio sfinkterotomu (*needle-knife sphincterotome – Microknife XL, Boston Scientific Inc, Natick, Mas*). Paskui standartinio dydžio biopsinėmis žnyplėmis (*Radial Jaw 4; Boston Scientific*) iš kiekvieno PD 3–5 kartus imta biopsinės medžiagos. Po biopsijos defektas buvo suglaustas 2–3 spaustukais. Biopsijos buvo informatyvios 92,8 proc. (13 iš 14) atvejų. Imunohistocheminis biopsinės medžiagos ištyrimas buvo galimas 7 atvejais iš 8. Diagnozuoti 7 GIST atvejai. Mitozinis aktyvumas 50 DPRL įvertintas 5 atvejais iš 7 (71,4 proc.). 8 atvejais buvo galima palyginti SINK biopsijos ir EUS-FNA diagnostinį tikslumą. Pirmuoju metodu biopsijos buvo informatyvios 6 iš 8 (75 proc.) atvejų, o antruoju metodu – tik 1 iš 8 (12,5 proc.) ($p = 0,023$). SINK biopsija buvo tikslesnė, komplikacijų nenustatyta. Galimas vėlyvųjų komplikacijų dažnis įvertintas telefoninėmis konsultacijomis po procedūros praėjus 24–48 val. Tyrimo trūkumai: atliktas viename centre, retrospektyvusis, mažos imties, neįvertinta vėlesnių (> 48 val.) komplikacijų po biopsijos rizika.

MIAB (angl. *Mucosal-incision assisted biopsy*) – dar vienas giliosios biopsijos metodas PD diagnostikai (135). PD dengiantys sluoksniai buvo įpjauti elektochirurginiais peiliais toje PD vietoje, kurioje būtų patogiausia imti biopsinę medžiagą ir susidariusį defektą suglausti spaustukais. Įpjovimo metu buvo siekiama apnuoginti PD paviršių. Jei šiam tikslui pasiekti neužtekdavo vieno pjūvio, skersai pirmajam buvo atliekamas antrasis pjūvis. Biopsinė medžiaga imta standartinio dydžio biopsinėmis žnyplėmis. Paimtų biopatų skaičius nenurodytas. Visais atvejais susidaręs po biopsijos defektas buvo suglaudžiamas spaustukais. Vidutinis procedūros atlikimo laikas buvo $32 \pm 2,4$ min. Komplikacijų nepastebėta. Šis tyrimas buvo retrospektyvusis, apėmė 27 skrandžio PD, tikėtinus GIST. MIAB biopsijos buvo

informatyvios 85,2 proc. (23 iš 27) atvejų. Egzofitinė PD kilmė lėmė, kad 3 iš 4 atvejų GB buvo neinformatyvi. Po GB nustatytos šios PD etiologija: GIST (n = 16), lejomiona (n = 4), ektopinė kasa (n = 1), uždegiminė granuloma (n = 1), *glomus* navikas (n = 1). 14 GIST atvejų diagnozė, nustatyta po giliausios biopsijos, sutapo su pooperacine diagnoze. Ar pavyko po biopsijos nustatyti GIST piktybinės elgsenos riziką, pateikti rezultatai nenurodo. Autoriai teigė, kad po biopsijos buvo kraujavimas, kuris visais atvejais sėkmingai sustabdytas endoskopiniais hemostazės metodais. Neaiškus šio kraujavimo pasireiškimo dažnis, kokia vėlyvųjų komplikacijų rizika. Autoriai iškėlė klausimą, ar biopsija galėtų paskatinti navikinių ląstelių diseminaciją ir ligos atsinaujinimą vėlesniu periodu. Literatūroje tokių duomenų nėra nurodyta. GB pranašesnė nei EUS-FNA, nes yra pigesnė, nereikalingas vietoje esantis patologas, kuris įvertintų biopsijos informatyvumą, dažniau galimas ne citologinis, o histologinis ištyrimas, kartu įvertinant ir piktybinės elgsenos riziką (mitozinį aktyvumą, Ki-67 indeksą).

Poepitelinų darinių gilioji biopsija, prieš tai atliekant juos dengiančių sluoksnių endoskopinę submukozinę disekciją (GB-ESD), pirmą kartą literatūros šaltiniuose paminėta 2011 m. (136). Tyrimo imtis buvo 9 pacientai, turintys po vieną PD: skrandyje – 8 ir dvylikapirštėje žarnoje – 1. Vidutinis PD dydis buvo $17,6 \pm 3,7$ mm. Prieš biopsiją visiems buvo atliktas EUS ištyrimas. Antrame sienelės sluoksnyje buvo 1 PD, trečiame – 5 PD ir ketvirtame – 3 PD. GB-ESD buvo atliekama pagal tokią metodiką. Pirmą į PD pogleivį buvo suleidžiama hipertoniško fiziologinio tirpalo su adrenalinu (10 ml; 1:1000). Paskui elektrochirurginiu peiliu (*a flex knife, Ji-In Corp, Ltd*, Seulas, Korėja) buvo padaromas 5 mm dydžio kanalas. Į jį buvo įstumiamas kitas elektrochirurginis peilis (*IT2, Olympus*, Tokijas, Japonija) ir atliekamas apskritas, apie 15 mm skersmens PD dengiančių sluoksnių įpjovimas ir disekcija pašalinant šį plotą. Po šio etapo PD paviršius buvo matomas, biopsinė medžiaga paimta standartinio dydžio biopsinėmis žnyplėmis (*Radial Jaw 3, Boston Scientific, Inc, Natick, Mass*; išorinis žnyplių skersmuo 2,8 mm). Paimtų biopsijų vidurkis – 6,7. Po biopsijos defektas buvo suglaustas. GB-ESD biopsijos trukmė buvo $13,7 \pm 2,9$ min. Ankstyvųjų ar vėlyvųjų komplikacijų nepastebėta. Visos biopsijos buvo informatyvios: 1 lipoma, 2 lejomionos, 3 labai mažos rizikos GIST, 3 ektopinės kasos atvejai.

GB-ESD reikšmė apsisprendžiant dėl tolesnės PD gydymo taktikos įvertinta kitame perspektyviajame tyrime (137). Šis tyrimas suplanuotas ir atliktas tų pačių autorių, kurie publikavo pirmiau aprašytus tyrimo rezultatus. GB-ESD atlikta pagal tą pačią metodiką (136). Šio tyrimo tikslai buvo keli:

pirma, įvertinti biopsijos diagnostinį tikslumą ir, antra, nustatyti, kaip biopsijos išvados galėjo paveikti PD gydymo taktiką (operacija buvo reikalinga ar ne). Tyrimo imtį sudarė 68 pacientai, turintys po vieną PD viršutinėje virškinimo trakto dalyje. Jie buvo suskirstyti į dvi grupes. Pirmos grupės pacientams (n = 40) buvo atliekama PD EUS ir GB-ESD, antros grupės (n = 28) – PD EUS ir chirurginis PD šalinimas. GB buvo informatyvi 36 iš 40 atvejų (90 proc.; 95 proc. CI: 80,7–99 proc.): GIST 9 (22,5 proc.), lejomiomos 12 (30 proc.), ektopinės kasos atvejai 9 (22,5 proc.), lipomos 2 (5 proc.), karcinomos 2 (5 proc.), kitos etiologijos 2 (5 proc.), neinformatyvios biopsijos 4 (10 proc.). GB išvados pakeitė gydymo planą 14 iš 40 atvejų (35 proc.; 95 proc. CI: 20–38,7 proc.). Po biopsijos 13 PD atvejų paaiškėjo gerybinė jų kilmė (lejomioma ir ektopinė kasa), dėl to buvo išvengta jų chirurginio gydymo, ir vienu atveju reikėjo pašalinti PD darinį, nes po biopsijos paaiškėjo limfoepitelinės karcinomos diagnozė. Antroje grupėje gauti rezultatai parodė, kad 42,8 proc. (12 iš 28) atvejų chirurginis PD šalinimas buvo nereikalingas. Šioje imtyje visos preliminarios PD diagnozės, nustatytos EUS metu, buvo GIST (n = 28) ir 12 atvejų jos buvo klaidingos. Po patologinio ištyrimo šių 12-os gerybinių PD išvados buvo: ektopinė kasa (6 atvejai), lejomioma (1), švanoma (2), kitos etiologijos (3). Darydami išvadas autoriai rekomendavo atlikti PD biopsiją prieš apsisprendžiant, ar tie dariniai bus palikti ilgalaikiai kontrolei, ar operuojami.

Daugelis giliųjų biopsijų buvo atliekamos kontroliuojant procedūrą endoskopu. Autoriai paskelbė kitą GB metodą, kontroliuojamą EUS. Šis biopsijos metodas buvo pavadintas *endoscopic ultrasound-guided cutting of holes and deep biopsy* (EUS-CHDB) (138). Metodo tikslumas įvertintas diagnozuojant ne tik PD, bet ir skrandžio infiltracinį naviką ir pirminę skrandžio limfomą. Tyrimo imtis nebuvo didelė (n = 10). Biopsijos buvo diagnostinės 90 proc. (9 iš 10). Galutinės diagnozės po biopsijos buvo: skrandžio infiltracinis navikas (n = 3), skrandžio limfoma (n = 1), GIST (n = 5), lėtinis gastritas (n = 1). Visais atvejais pacientai buvo operuojami ir diagnozės sutapo su biopsijų diagnozėmis. Tik paskutiniu biopsijos atveju, kai buvo įtariamas skrandžio navikas, bet biopsijos būdu diagnozuotas lėtinis gastritas, po pašalinimo išaiškėjo skrandžio naviko diagnozė. Komplikacijų po biopsijos nepastebėta. Penkiais atvejais po biopsijos susidarę defektai buvo suglausti spaustukais (dėl besitęsiančio kraujavimo ir defekto dydžio). Ši GB skyrėsi nuo kitų tyrimų tuo, kad buvo kontroliuojama linijiniu endosonoskopu, naudojant specialią kilpą su jos distaliniam gale esančia maža (3–5 mm skersmens) vertikaliai nukreipta kilpute. Kilpa buvo sujungta su elektrochirurginiu įrenginiu ir koaguliuojant buvo atliekamas navikus dengiančių sveikų sienelės sluoksnių šalinimas padarant 3–5 mm dydžio

kanalą iki naviko. Kiekvienu atveju buvo padaromi 2–3 kanalai ir imami bioptatai standartinio dydžio biopsinėmis žnyplėmis (kaušelio skersmuo 1,8 mm) daugiau nei 7 kartus. Šio metodo privalumas tas, kad EUS kontroliuojama procedūra leidžia tiksliai parinkti geriausią biopsijai vietą, vertinant kraujotaką galima išvengti didesnių kraujagyslių, o kartu ir kraujavimo. Kilpa yra vertikali formos, todėl ją naudojant kanalas iki naviko padaromas lengviau. Tačiau buvo ir trūkumų. Imtis buvo maža, metodas pritaikytas viename centre ir nebuvo palygintas su kitais giliosios biopsijos metodais.

EUS kontroliuojamo „rakto skylės“ (angl. *keyhole*) GB metodo rezultatus paskelbė P. Grubel (139). Imtis nedidelė – 4 PD. Kontroliuojant procedūrą EUS, adatinio papilatomu buvo padaromas nedidelio skersmens kanalas iki PD. Pro jį biopsinėmis žnyplėmis buvo imama biopsinė medžiaga. Visos biopsijos buvo informatyvios: GIST (n = 2), gastrinoma (n = 1), fibroma (n = 1). Abiem GIST atvejais biopsinės medžiagos pakako, kad būtų atlikti imunohistocheminiai tyrimai ir nustatytas mitozijų indeksas. Koks buvo paimtų biopsijų skaičius, nenurodyta. Nurodytas bioptatų suminis ilgis buvo 7–10 mm, be koaguliacijos sukeltų artefaktų. Komplikacijų nepastebėta. Pačios biopsijos trukmė buvo 31 min.

Giliosios biopsijos rezultatai paskelbti dar viename tyrime (140). PD biopsijos buvo atliekamos po atliktos jį dengiančių sluoksnių endoskopinės submukozinės disekcijos. Šio metodo trumpinys – SESD biopsija (angl. *small endoscopic submucosal dissection biopsy*). Tyrimo imtis buvo 42 pacientai, turintys po vieną skrandžio PD, didesnę nei 10 mm. Visiems buvo atliktas EUS ištyrimas. Gilioji biopsija buvo atlikta kontroliuojant procedūrą endoskopu. Ant jo distalinio galo buvo uždedamas diagnostinis antgalis. Prieš įpjauant PD dengiančius sluoksnius buvo atliekama fiziologinio, indigo karmino ir adrenalino tirpalo injekcija į labiausiai išsigaubusios PD sienelės sluoksnius. Paskui buvo daromas pusbėgimo formos įpjovimas ir paskesnis skrandžio sienelės atidalijimas iki PD paviršiaus naudojant elektrochirurginį peilį (*DualKnife* tipo (KD-650L), *Olympus*). Bioptatai imti standartinio dydžio biopsinėmis žnyplėmis. Vidutinis paimtų bioptatų skaičius buvo $3,9 \pm 1,3$. Po biopsijos padarytas defektas buvo suglaudžiamas spastukais. SESD biopsija vidutiniškai truko $10 \pm 4,1$ min. Keliais atvejais po atlikto įpjovimo ar biopsijos buvo neintensyvus kraujavimas, kuris sustabdytas spastukais. Biopsijos buvo atliktos ambulatoriškai. Pacientų kontrolė vykdyta praėjus 24–48 val. po biopsijos ir vėlyvuju laikotarpiu po 2–4 sav. Komplikacijų ar kitų nepageidaujamų reiškinių nenustatyta. SESD biopsijos buvo informatyvios 83,3 proc. (35 iš 42 atvejų). Patvirtinta ši PD etiologija: 15 lejomiomų (42,9 proc.), 7 GIST (20 proc.), 10 ektopinės kasos

atvejų (28,6 proc.), 2 lipomos (5,7 proc.), 1 mucininė adenokarcinoma (2,9 proc.). Visais GIST atvejais biopsinės medžiagos nepakako, kad būtų įvertinta jų piktybinės elgsenos rizika ir nustatytas mitozinis aktyvumas 50 DPRL. PD dydis, lokalizacija skrandyje ir skirtinguose sienelės sluoksniuose bei paimtų biopstatų skaičius tarp informatyvių ir neinformatyvių biopsijos grupių reikšmingai nesiskyrė. Įvairių giliaios biopsijos metodų palyginimas apibendrintas **9, 10 ir 11 lentelėse**.

9 lentelė. Poepitelinių darinių giliaios biopsijos rezultatų ir komplikacijų palyginimas

Tyrimas	Tyrimo tipas	Imties dydis, n	Diagnostinis tikslumas, proc.	Komplikacijų dažnis (nesunkių), n/ proc.	Komplikacijų dažnis (sunkių), n/ proc.
(132)	Retrospektyvusis	32	87,5	2/6	–
(133)	Retrospektyvusis	50	86	49/98	–
(134)	Retrospektyvinis	14	92,8	–	–
(135)	Retrospektyvusis	27	85,2	NN ¹	–
(136)	Perspektyvusis	9	100	–	–
(137)	Perspektyvusis	40	90	–	–
(138)	Perspektyvusis	5	100	NN	NN
(139)	Perspektyvusis	4	100	–	–
(140)	Perspektyvusis	42	83,3	+	–
Mūsų	Perspektyvusis	45	77,8; 93,1	26/57,8	5/11,1

¹ Nėra nurodyta (NN).

10 lentelė. GIST giliaios biopsijos rezultatų palyginimas

Tyrimas	PD dydis, mm	GIST vidutinis dydis, mm	GIST skaičius, n/proc.	Imunohistochemija pavyko (+) arba nepavyko (-)	GIST mitozijų skaičiaus įvertinimas 50 DPRL: taip (+), ne (-) ar neaišku (?)
(132)	21,6 ± 11	31,6	3	+	NN ¹
(133)	<i>Md</i> 24 (10–80)	NN	15	+ 91 proc. (40/44)	–
(134)	31,2 ± 14	32 ± 11	7	+	+ (71 proc., 5 iš 7)
(135)	21,2 ± 1	22 ± 5,6	16	+	NN
(136)	17,6 ± 3,7	18,7 ± 1,2	3	+	+
(137)	20,3 ± 9	NN	9	+	+
(138)	NN	NN	5	NN	NN
(139)	NN	NN	2	+	+
(140)	18,8 ± 5,9	17,9 ± 5,4	7	+	–
Mūsų	20,5 ± 11	26,3 ± 12,3	12	+	+/- (33 proc., 4 iš 12)

¹ Nėra nurodyta (NN).

11 lentelė. Poepitelinių darinių giliaios biopsijos metodų palyginimas

Tyrimas	Metodas	Įpjovimo būdas	Biopsinių žnyplių tipas	Biopsija, kontroliuojama	Biopsijų skaičius n
(132)	Kanalo sudarymas	Polipekto-minės kilpos galu	Standartinio dydžio	Endoskopu	5
(133)	SINK ¹	Adatiniu papilatomu	Standartinio dydžio	Endoskopu	3–6
(134)	SINK	Adatiniu papilatomu	Standartinio dydžio, <i>Radial Jaw 4</i>	EUS endoskopiniu vaizdu	3–5
(135)	MIAB ²	Elektrochirurginiais peiliais	Standartinio dydžio	Endoskopu	NN ⁷
(136)	GB-ESD ³	Elektrochirurginiais peiliais	Standartinio dydžio, <i>Radial Jaw 3</i>	Endoskopu	6,7
(137)	GB-ESD	Elektrochirurginiais peiliais	Standartinio dydžio, <i>Radial Jaw 3</i>	Endoskopu	6,6
(138)	EUS-CHDB ⁴	Vertikalia kilpa	Standartinio dydžio	EUS	7
(139)	EUS-KB ⁵	Adatiniu papilatomu	Standartinio dydžio	EUS	NN
(140)	SESD ⁶	Elektrochirurginiu peiliu	Standartinio dydžio	Endoskopu	3,9 ± 1,3
Mūsų	GB	Elektrochirurginiais peiliais	<i>Olympus</i> FB-50K-1 FB-25K-1	Endoskopu	6,6 ± 1,5

Lentelės tęsinys.

¹*Single-incision needle-knife* (SINK); ²*Mucosal-incision assisted biopsy* (MIAB).
³Gilioji biopsija, atliekama po endoskopinės submukozinės disekcijos (GB-ESD);
⁴*Endoscopic Ultrasound-guided Cutting of Holes and Deep Biopsy* (EUS-CHDB);
⁵Gilioji biopsija, kontroliuojama endosonoskopija „rakto skylės“ (*Keyhole Biopsy*)
metodu (EUS-KB); ⁶*Small endoscopic submucosal dissection biopsy* (SESD
biopsija); ⁷Nėra nurodyta (NN).

3. TYRIMO METODIKA

3.1. Retrospektyvioji poepitelinių darinių analizė

Prieš pradėdant perspektyvų tyrimą buvo atlikta retrospektyvioji analizė visų poepitelinių darinių, diagnozuotų viršutinėje virškinimo trakto dalyje atliekant VEGDS Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose nuo 2009 m. sausio 1 dienos iki 2011 m. sausio 1 dienos. Iš ELI sistemos, naudojant raktinius žodžius *pogleivinis darinys* (prieš tyrimą pogleivinio darinio terminas buvo labiau paplitęs nei poepitelinio darinio), atrinkti tik tie VEGDS tyrimai, kurių išvadose jie buvo paminėti. Įvertinti šie epidemiologiniai, klinikiniai ir kiti diagnostiniai poepitelinių darinių požymiai: dažnis, pasiskirstymas tarp lyčių ir amžiaus, lokalizacija, dydis, piktybiškumo požymiai, taikyti diagnostikos, gydymo, kontrolės metodai, įprastų ir kitų biopsinių metodų efektyvumas.

3.2. Klinikinio tyrimo metodika

3.2.1. Tiriamieji asmenys

Perspektyvusis tyrimas atliktas 2012–2015 metais Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK). Jį atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-07-514-151 (2012-07-03) (žr. priedą).

Tyrime dalyvavo asmenys, kuriems endoskopijos būdu buvo diagnozuoti poepiteliniai dariniai viršutinėje virškinimo trakto dalyje atliekant VEGDS tyrimus VUL SK endoskopinės diagnostikos ir minimaliai invazinės chirurgijos skyriuje (ED ir MIC) arba kuriems PD diagnozuoti kitose įstaigose ir jie gavo siuntimą atvykti tolesnio ištyrimo į VUL SK.

Įtraukimo kriterijai:

- Tyrime dalyvavo visi pacientai, turintys PD VVT dalyje.
- Pasirašyta sutikimo forma.
- Nesutrikę krešumo rodikliai (SPA > 50 proc. ir trombocitai > 50 000 μ l).
- Nutrauktas antikoagulantų vartojimas (klopidogrelis – 10 d., aspirinas – daugiau kaip 3 d., nutrauktas orfarino vartojimas – 5 d. ir pasiektas normalus INR). Didelės rizikos grupės (sergantys širdies ir kraujagyslių ligomis) pacientams tiltinė terapija mažos molekulinės masės hepariniais.
- Amžius nuo 18 iki 90 metų.

Neįtraukimo kriterijai:

- Nepasirašyta sutikimo forma.
- Sunki paciento somatinė būklė (buvo nustatytas kelių organų nepakankamumas, pacientas nestabilios hemodinamikos, gydomas reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje).
- Nėštumas.

3.2.2. Tyrimo eiga

Asmenys, kuriems nustatytas PD VVT dalyje, buvo supažindinti su esamu tyrimu. Įvertinti pacientų nusiskundimai ir galimos sąsajos su PD. Sutikę dalyvauti tyrime ir pasirašę sutikimo formą pacientai, suderinus tinkamą laiką, buvo hospitalizuojami į VUL SK hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių. VEGDS, EUS ir giliosios biopsijos buvo atliktos ED ir MIC skyriaus operacinėje taikant intraveninę nejautrą.

Tyrimui atlikti naudoti šie endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai instrumentai:

- videoezofagogastroduodenoskopas su tiesine optika (*Olympus Evis Exera II GIF-Q165* ir *GIF-H180*);
- radialinis endosonoskopas (*Olympus* (Japonija) – *GF-UE 160-AL5*, 7,5–12 MHz);
- linijinis endosonoskopas (*Olympus* (Japonija) – *GF-UE 140P-AL5*, 7,5–12 MHz);
- *Aloka prosound SSD- α 5 sv* ultragarsinis įrenginys.

3.2.3. Endoskopinis poepitelinių darinių ištyrimas

VEGDS metu buvo vertinami šie PD kriterijai: dydis, lokalizacija, dengiančios gleivinės spalvos skirtumas lyginant su aplinkine, spalva po atlikto darinių dengiančių sienelės sluoksnių įpjovimo, konsistencija, dengiančios gleivinės pokyčiai, forma, raukšlių patraukimo link darinio požymis (Šindlerio požymis).

Pagal dydį PD suskirstyti į tris grupes:

- a. labai maži – ≤ 10 mm;
- b. maži – 10–20 mm;
- c. dideli – ≥ 20 mm.

Pagal formą PD suskirstyti į dvi grupes:

- a. ryškiai išsigaubiantys į spindį – endofitinės formos;
- b. išsigaubiantys į išorę – egzofitinė forma.

3.2.4. Endoskopinis ultragarsinis poepitelinių darinių ištyrimas

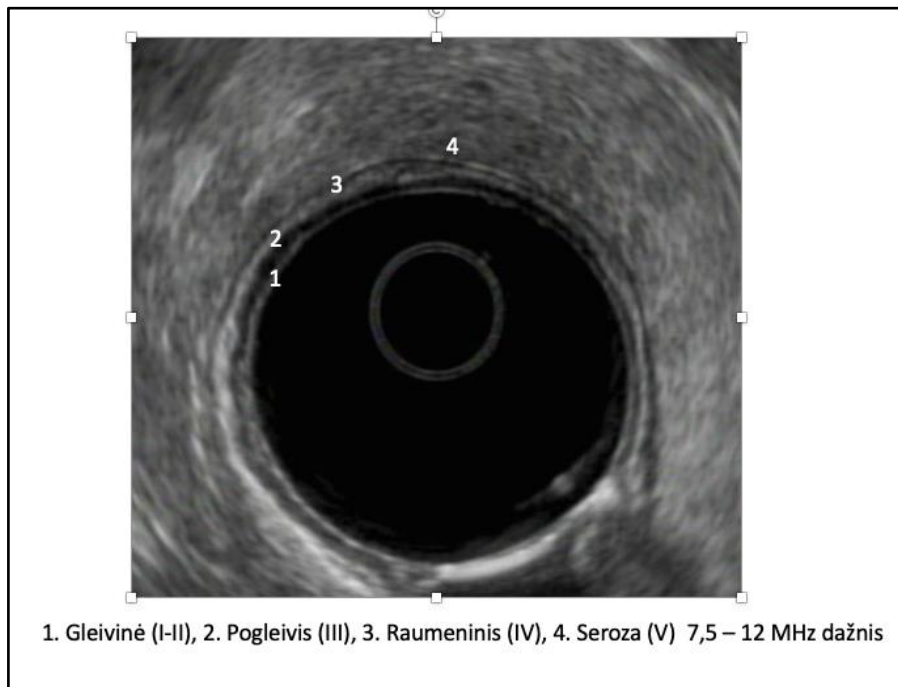
EUS metu pilkojoje skalėje buvo vertinami šie PD kriterijai: dydis, forma, sienelės sluoksnis, kuriame yra darinys, echogeniškumas, kontūras, apvado (*halo*) požymis, cistiniai intarpai, kalcinatai, limfadenopatija. PD ištyrimas elastografija ir intraveniniu kontrastavimu nebuvo vertinami, nes turima įranga tokios galimybės neturėjo. PD kraujotaka dopleriu netirta, nes atliekant bandomuosius tyrimus buvo pastebėtas labai mažas doplerio jautrumas diagnozuojant PD, ypač mažo dydžio.

PD dydis matuotas milimetrais. Pagal dydį dariniai buvo suskirstyti į grupes kaip ir atliekant VEGDS.

Apvalios formos PD buvo tuomet, kai jo maksimalus vertikalusis ir horizontalusis matmuo sutapo arba vertikalusis matmuo buvo daugiau kaip $\frac{3}{4}$ horizontalaus matmens, o PD vertintas kaip ovalios formos tuomet, kai jo vertikalusis matmuo buvo mažiau kaip $\frac{3}{4}$ jo maksimalaus horizontalaus matmens (2 ir 3 paveikslai).

EUS tyrimas buvo atliktas nustačius daviklio 7,5 MHz dažnį. Vertinti penki echogeniniai sienelės sluoksniai (**1 paveikslas**):

- I (hiperechogeniškas) – gleivinė;
- II (hipoechogeniškas) – gleivinės raumeninis sluoksnis;
- III (hiperechogeniškas) – pogleivinis sluoksnis;
- IV (hipoechogeniškas) – tikrasis raumeninis sluoksnis;
- V (hiperechogeniškas) – serozinis sluoksnis.



1 paveikslas. Endoskopiniai ultragarsiniai sienelės sluoksniai

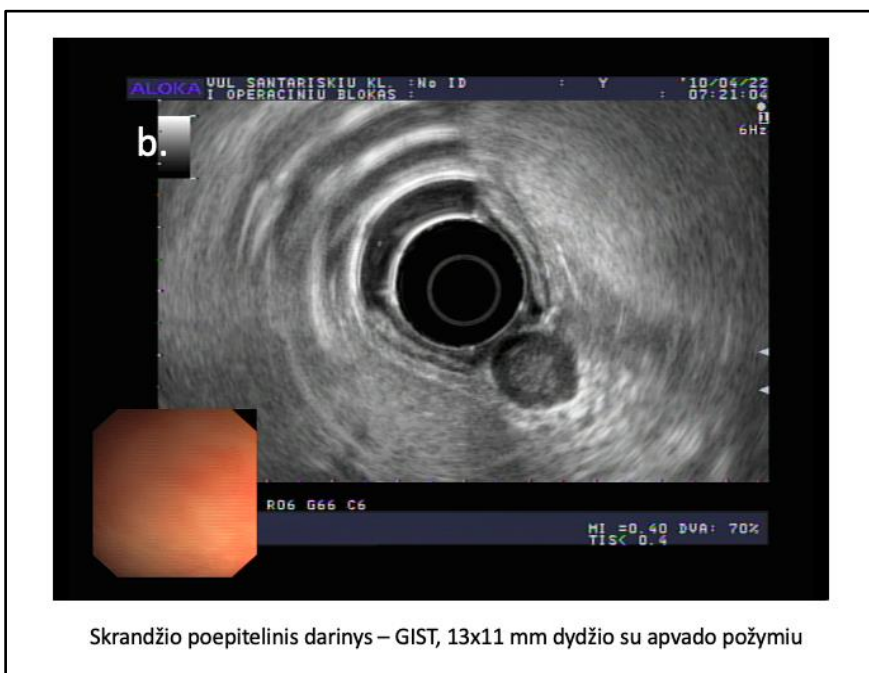
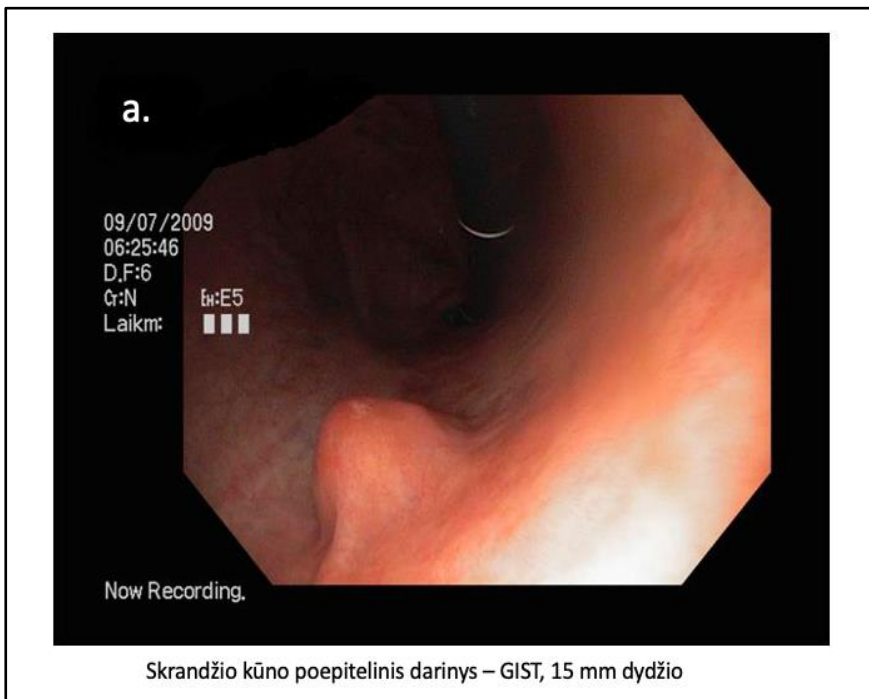
Nustatant, iš kokio sienelės sluoksnio PD buvo išsivystęs, vertinta pereinamoji zona tarp normalios sienelės ir darinio.

PD buvo hiperechogeniškas, kai jis sutapo su pogleivio, III sienelės sluoksnio, hiperechogenišku.

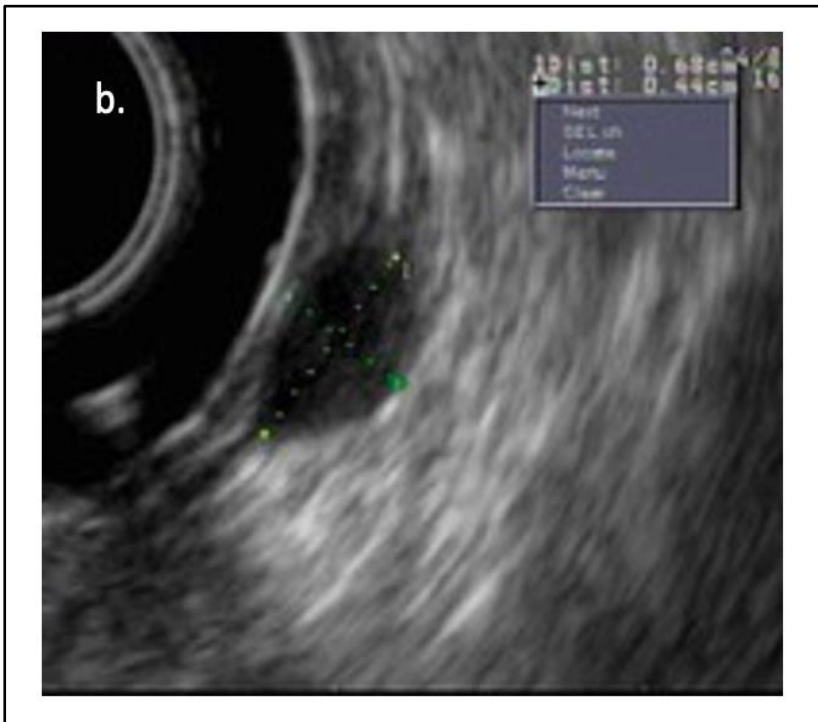
PD hipoechogeniškas vizualiai lygintas su tikrojo raumeninio sluoksnio echogenišku. Tirti trys skirtingi hipoechogeniško variantai:

- hipoechogeniškas „hipo“ – jeigu darinio echogeniškas buvo kiek „tamsesnis“ (hipoechogeniškesnis) nei tikrojo raumeninio sluoksnio echogeniškas;
- hipoechogeniškas „izo“ – jeigu darinio echogeniškas buvo panašus į tikrojo raumeninio sluoksnio echogenišką;
- hipoechogeniškas „hiper“ – jeigu darinio echogeniškas buvo kiek „šviesesnis“ (hiperechogeniškesnis) nei tikrojo raumeninio sluoksnio echogeniškas.

Vertintas PD homogeniškas arba heteroechogeniškas. PD apvado (*halo*) požymis buvo teigiamas tuomet, kai darinio centras buvo hiperechogeniškas, o periferinis apvadas hipoechogeniškas (**2 paveikslas**).



2 paveikslas. Endoskopinis (a) ir endoskopinis ultragarsinis (b) mažo GIST vaizdas



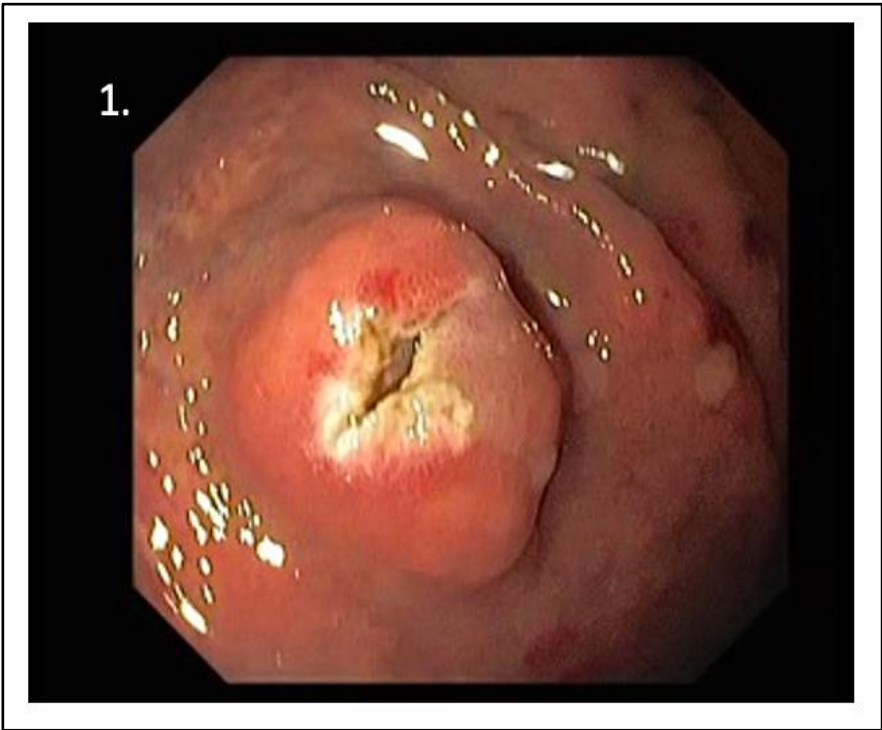
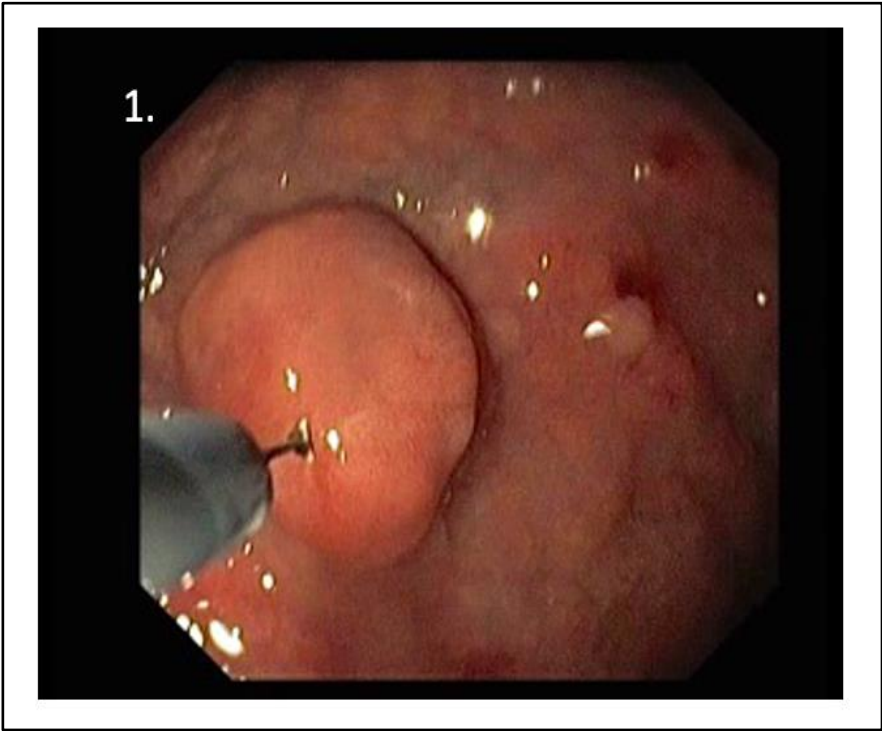
3 paveikslas. Endoskopinis (a) ir endoskopinis ultragarsinis (b) mažos skrandžio lejomiosas vaizdas

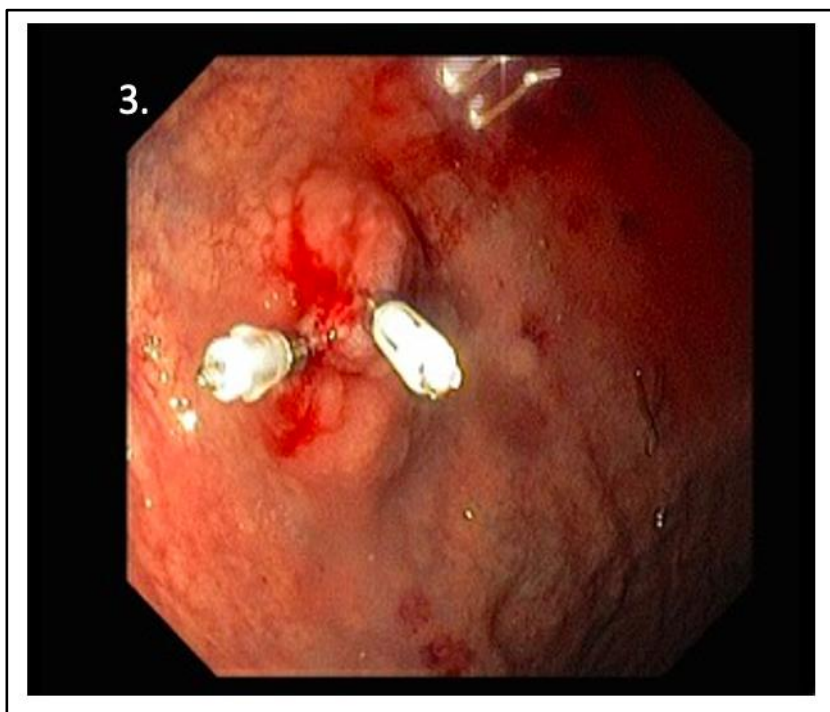
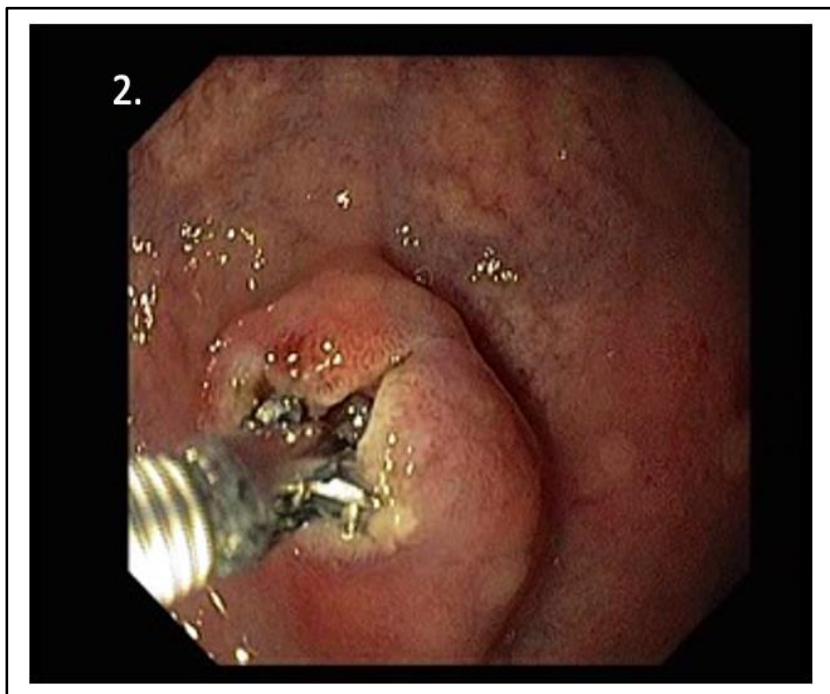
Įvertinus VEGDS ir EUS metu gautą informaciją apie PD buvo suformuotos preliminarios jų diagnozės.

3.2.5. Giliosios biopsijos atlikimas

VEGDS kontroliuojama gilioji biopsija atlikta įvairaus dydžio PD (labai mažiems ≤ 10 mm, mažiems 10–20 mm ir dideliems ≥ 20 mm). Siekiant pagerinti biopsijos atlikimą, buvo naudojamas ant endoskopo distalinio galo uždedamas skaidrus antgalis (*Olympus*, angl. *reusable straight distal attachment*). Kontroliuojant endoskopu buvo įpjunami PD dengiantys sienelės sluoksniai iki darinio, stengiantis atidengti kuo daugiau jo paviršiaus. Naudoti kelių tipų elektrochirurginiai peiliai (su trikampio tipo distaliniu galu – *Olympus*, KD-640L, kabliuko formos distaliniu galu – *Olympus*, KD-620LR, ir *DualKnife* tipo – *Olympus*, KD-650L). Prieš GB prevencinė injekcinė hemostazė taikyta nebuvo (nes atliekant bandomąjį tyrimą buvo pastebėta, kad po injekcijos pablogėdavo darinio vaizdinimas). Įpjovimui buvo naudoti šie elektrochirurginio įrenginio nustatymai: *pulse cut slow* – 40 W. Po šio etapo ėjo PD biopsija. Naudotos daugkartinės biopsinės žnyplės *Olympus*, su dideliu apvaliu kaušeliu ir su adata FB-50K-1 ir apvaliu kaušeliu FB-25K-1 (**4 paveikslas**). Daugeliu atveju įpjovimo po biopsijos vieta mechaniškai (spaustukais ar ligatūromis) nebuvo suglaudžiama. Esant kraujavimui įpjovimo, biopsijos metu ar po biopsijos, taikyti šie endoskopinės hemostazės metodai: injekcinė naudojant fiziologinį tirpalą su adrenalinu (skiedimas 1:20 000), koaguliacinė karštomis biopsinėmis žnyplėmis (AF 2423 DG, Alton), mechaninė spaustukais (EZ Clip, HX-110QR, standartiniai spaustukai, *Olympus*). Keliais tyrimo atvejais, esant visiškam ar daliniam PD išsivertimui į spindį, atliktas jų ligavimas (ligavimo rinkinys HX-21L-1, 13 mm skersmens ligatūros, *Olympus*). Po procedūros, kraujavimo prevencijai buvo skiriamaesomeprazolio intraveninė terapija. Pacientai buvo palikti aktyviai stebėti stacionare. Kitą dieną po procedūros buvo atliekamas bendras klinikinis kraujo tyrimas ir kontrolinė VEGDS. Tiriamąjį išleidus namo, po 7 dienų su juo buvo susisiekiama telefonu. Įvertinti paciento nusiskundimai, galimi vėlyvi kraujavimo požymiai ir pateiktos tolesnės rekomendacijos.

Vertintos šios GB komplikacijos: neintensyvus kraujavimas (kraujavimas sustodavo savaime be hemostazės), intensyvus kraujavimas (toks kraujavimas, kuriam buvo reikalinga endoskopinė hemostazė: injekcinė, mechaninė ar koaguliacinė) ir perforacija (laisvas oras pilve atliekant apžvalginę pilvo rentgenogramą, KT tyrimą).





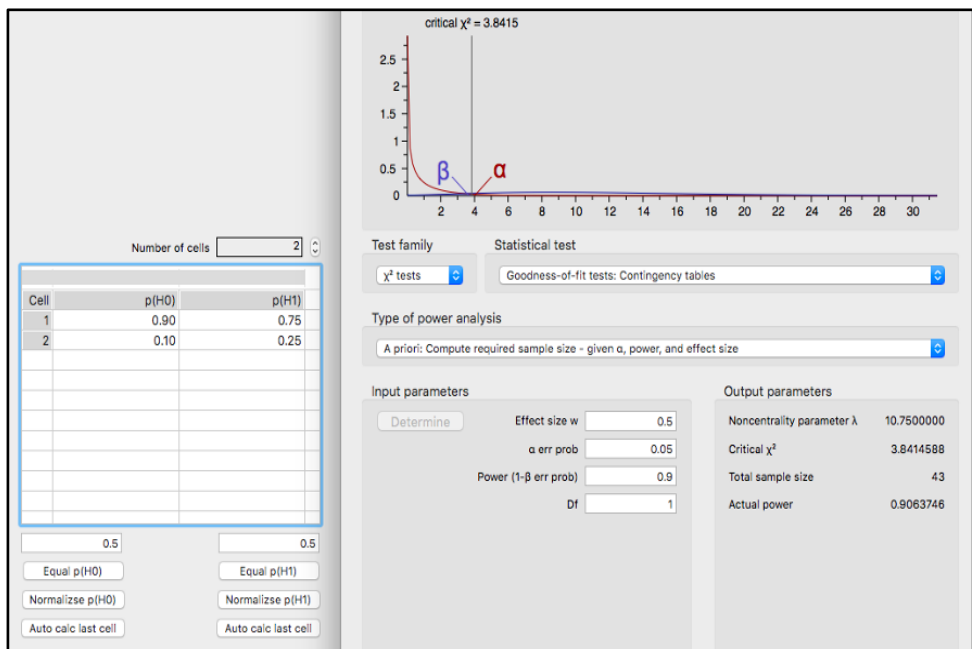
4 paveikslas. Giliosios poepitelinio darinio biopsijos etapai: darinį dengiančių sienelės sluoksnių įpjovimas (1), biopsija (2), defekto suglaudimas spaustukais (3)

3.2.6. Statistinės analizės metodai

Tyrimo duomenys analizuoti naudojant statistinio paketo SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, JAV) versijas 17,0 ir 20,0 *for Windows* ir *Microsoft Excel* 2010. Taikyti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Skirtumai tarp PD grupių buvo įvertinti sudarant dažnių lenteles. Aprašant kokybinius kintamuosius nurodyti jų dažniai ir santykiniai dažniai procentais, o kiekybiniais kintamiesiems – vidurkis, standartinis nuokrypis (SN), 95 proc. pasikliautinieji intervalai (CI). Siekiant nustatyti, ar kiekybiniai kintamieji buvo pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, taikytas Šapiro ir Vilko (*Shapiro–Wilk*) testas. Nepriklausomų imčių vidurkiai palyginti taikant Mano, Vitnio ir Vilkoksono (*Mann–Whitney–Wilcoxon*) rangų sumos kriterijų. Kokybiniais kintamiesiems tarp grupių palyginti taikytas chi kvadrato kriterijus ir esant dažniui, mažesniai nei 5, naudotas Fišerio kriterijus. GIST piktybinės elgsenos rizikai palyginti po giliausios biopsijos ir operacijos naudotas Vilkoksono ženklų kriterijus. Siekiant išsiaiškinti, kaip kintamieji gali prognozuoti GIST, buvo pritaikytos ROC kreivės su plotu po ROC kreive (angl. *area under the ROC curve*). Siekiant nustatyti, kaip nepriklausomi kintamieji (endoskopiniai ir EUS) lėmė galimybes (šansus) diagnozuoti GIST (priklausomas kintamasis) ir kokia jų įtaka buvo didžiausia, pritaikytos dvinarė ir daugianarė logistinė regresija. Kritinei reikšmei nustatyti buvo apskaičiuotas *Youden* indeksas. P reikšmė $< 0,05$ buvo laikoma statistiškai reikšminga.

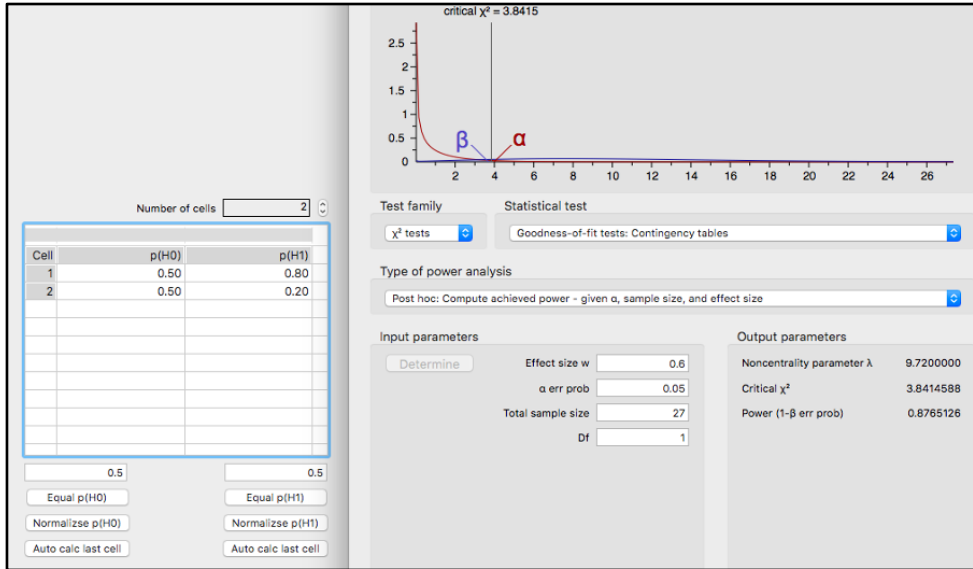
Imties dydžio skaičiavimas

Planuojant tyrimą atlikta *a priori* analizė G*Power programa (142). Vienas iš pagrindinių tyrimo uždavinių buvo įvertinti giliosios biopsijos diagnostinį efektyvumą. Iš literatūros žinome, kad gilioji biopsija, atliekama panašia į mūsų metodika, būna diagnostinė 90 proc. atvejų (95 proc. CI: 80,7–99 proc.). Mūsų tyrime diagnostinė gilioji biopsija siektina ≥ 75 proc. atvejų. Su reikšmingumo lygmeniu $\alpha=0,05$ ir galia $\beta=0,90$ atlikus skaičiavimus G*Power programa, gaunamas imties dydis planuojam tyrimui yra 43. Giliųjų biopsijų imties dydžio skaičiavimas parodytas **5 paveiksle**.



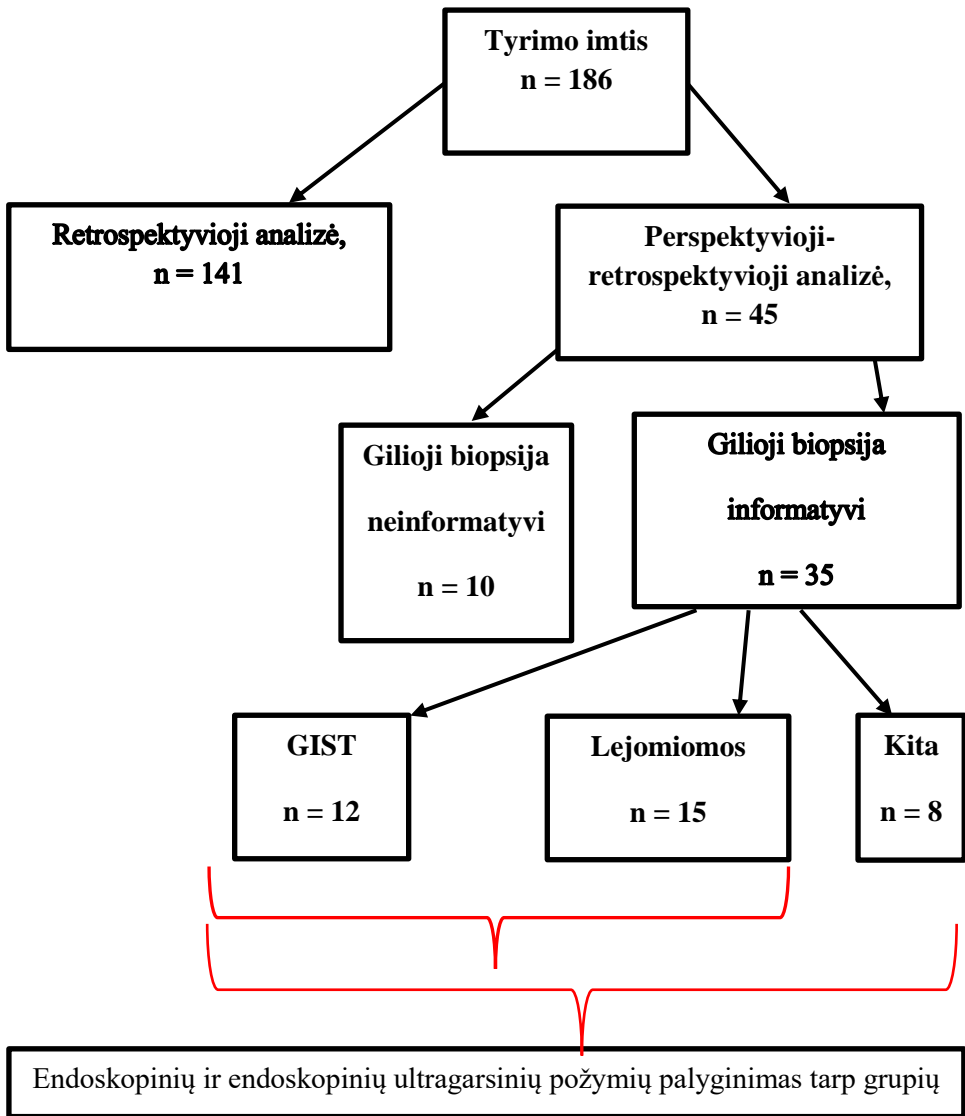
5 paveikslas. Giliųjų biopsijų imties dydžio skaičiavimas G*Power programa (142)

Atlikus giliają biopsiją diagnozuota 12 GIST ir 15 lejomiomų. Pritaikius *post hoc* analizę G*Power programa buvo nustatyta, kad retrospektyviojo tyrimo siekiant diferencijuoti GIST nuo lejomiomų imties dydis $n=27$ buvo pakankamas. Analizei pritaikyti šie parametrai: galia $\beta=0,87$, kriterijaus reikšmingumo lygmuo $\alpha=0,05$ ir poveikio efektas 0,6. Nulinė hipotezė buvo ta, kad EUS tikslumas diagnozuojant GIST yra 50 proc., o alternatyvi hipotezė – kad EUS diagnostinis tikslumas gali siekti 80 proc. Lejomiomų ir GIST imties galios skaičiavimas parodytas **6 paveiksle**.



6 paveikslas. GIST ir lejomiomų imties galios skaičiavimas

4. REZULTATAI



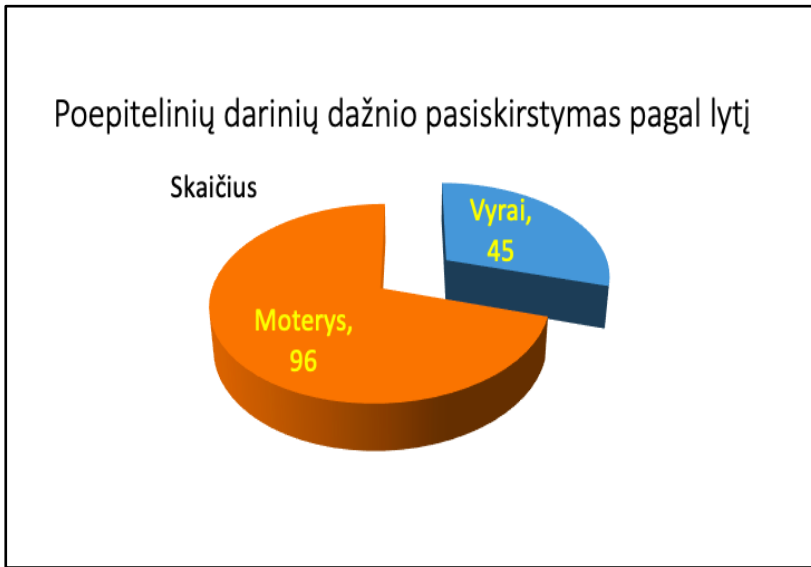
1 schema. Tiriamųjų pasiskirstymo schema

4.1. Retrospektyvioji viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių analizė

Nuo 2009 metų sausio iki 2011 metų sausio VUL Santaros klinikose buvo atlikta 10 284 VEGDS tyrimai. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių dažnis – 1,37 proc. (n = 141). Poepitelinių darinių dažniausios lokalizacijos ir pasiskirstymas pagal lytį parodyta **7 ir 8 paveiksluose**. Vidutinis pacientų amžius buvo $59,98 \pm 14,87$ (nuo 19 iki 88 metų). Skrandyje dažniausiai šie dariniai būdavo aptinkami mažėjančia tvarka skrandžio kūne, urve, subkardijoje, prepiliorinėje dalyje, dugne ir kardijoje (**12 lentelė**).



7 paveikslas. Poepitelinių darinių dažniausios lokalizacijos, nustatytos retrospektyviosios analizės būdu

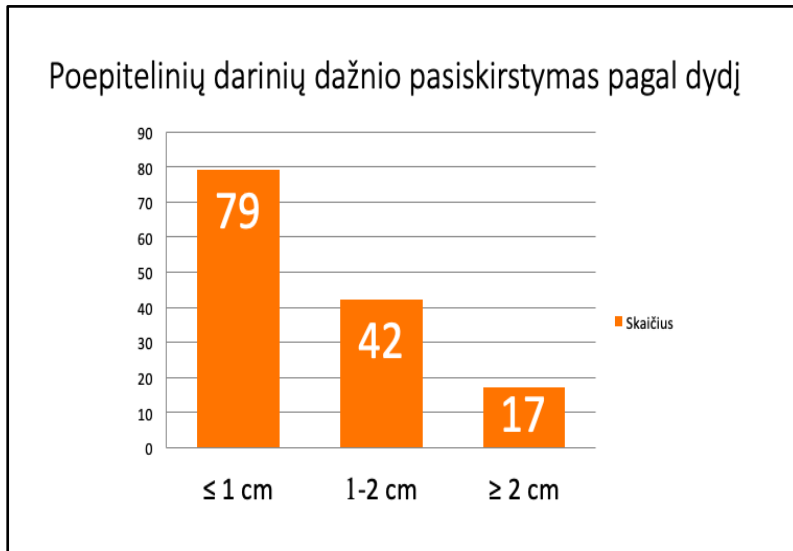


8 paveikslas. Poepitelinių darinių dažnio pasiskirstymas pagal lytį atlikus retrospektyviąją 141 viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių analizę

12 lentelė. Poepitelinių darinių lokalizacija skrandyje

Lokalizacija skrandyje	N	proc.
Kūnas	35	32,7
Viršutinis trečdalis	12	11,2
Vidurinis trečdalis	3	2,8
Apatinis trečdalis	13	12,1
Nenurodyta	7	6,5
Urvas	29	27,1
Subkardija	20	18,7
Prepiliorinė dalis	12	11,2
Dugnas	7	6,5
Kardija	4	3,7
Iš viso	107	100

Vertinant PD dydį dažniausiai jie buvo maži (≤ 10 mm dydžio) – 56,0 proc. (n = 79), 10–20 mm dydžio – 29,8 proc. (n = 42), 20–30 mm dydžio – 7,1 proc. (n = 10), > 30 mm dydžio – 5,0 proc. (n = 7), ir 2,1 proc. (n = 3) atvejų nebuvo galima įvertinti dydžio dėl egzofitinės jų formos (**9 paveikslas**).



9 paveikslas. Poepitelinių darinių dažnio pasiskirstymas pagal dydį atlikus retrospektyviąją 141 viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių analizę

PD dengiančios gleivinės pokyčių (išopėjimo požymių) buvo pastebėta 7,8 proc. (n = 11) atvejų, visais kitais atvejais (92,2 proc.; n = 130) PD dengianti gleivinė buvo nepakitusi.

Atlikus VEGDS tyrimą daugumos PD tiksli diagnozė liko neaiški (68,8 proc.; n = 97) (**13 lentelė**).

13 lentelė. Preliminarios poepitelinų darinių endoskopinės išvados atlikus VEGDS tyrimus

Preliminari diagnozė	N	proc.
Neaiški	97	68,8
Lipoma	7	5,0
Ektopinė kasa	5	3,5
GIST	11	7,8
PD diferencijuotinas nuo spaudimo požymių iš išorės	8	5,7
PD diferencijuotinas nuo epitelinio polipo	12	8,5
Piktybinis	1	0,7
Iš viso	141	100

VEGDS metu atlikta paprastoji biopsija buvo informatyvi (gautos tikslios patologinės išvados, patvirtinančios epitelinę ar poepitelinę darinio etiologiją) 12,8 proc. (n = 18) atvejų, neinformatyvi – 63,8 proc. (n = 90) atvejų ir 23,4 proc. (n = 33) atvejų biopsija neatlikta.

Paprastosios biopsijos išvados buvo šios: skrandžio tubulinė adenoma (n = 2), ektopinė kasa (n = 2), hiperplazinis polipas (n = 2), stemplės opa (n = 2), uždegiminis fibroidinis polipas (n = 1), skrandžio neuroendokrininis navikas (n = 2), skrandžio Brunerio liaukų hamartoma (n = 1), stemplės lejomioma (n = 1), dvylikapirštės žarnos lipoma (n = 1), skrandžio išopėjęs GIST (n = 1). Likusiais (n = 3) atvejais biopsija buvo diagnostinė, paneigdama epitelinę darinių kilmę. Gauti rezultatai rodo, kad paprastoji biopsija daugeliu atvejų nebuvo informatyvi. Jos diagnostinis efektyvumas padidėja tais atvejais, kai PD diferencijuojame nuo epitelinės patologijos, PD vaizdas netipiškas su išopėjimu, įtariamas PD imituojantis navikas. Paprastoji biopsija dažniau buvo informatyvi tais atvejais, kai PD buvo kilę iš paviršinių sienelės sluoksnių (II–III EUS sienelės sluoksniai).

Kitų biopsinių metodų efektyvumas: EUS ir FNA (n = 2) abi buvo neinformatyvios, o iš VEGDS kontroliuojamų giliųjų biopsijų (n = 3) dvi buvo informatyvios.

Taikyti šie papildomi PD ištyrimo metodai: EUS – 13,5 proc. (n = 19), KT – 25,5 proc. (n = 36), MRT – 0,7 proc. (n = 1). Vidaus organų ultragarsinis tyrimas buvo informatyvus vizualizuojant PD 4,3 proc. (n = 6).

Gydymas (endoskopinis ir chirurginis) taikytas 14,9 proc. (n = 21) atvejų. Galutinės pataloginės išvados po informatyvių biopsijų ar po gydymo pateikiamos **14 lentelėje**.

14 lentelė. Galutinės poepitelinių darinių pataloginės diagnozės po informatyvių biopsijų ar po gydymo

Diagnozė	N	proc.
GIST	9	6,4
Lejomioma	3	2,1
Lipoma	3	2,1
Ektopinė kasa	2	1,4
Uždegiminis fibroidinis polipas	2	1,4
Hiperplazinis polipas	2	1,4
Skrandžio tubulinė adenoma	2	1,4
Skrandžio neuroendokrininis navikas	2	1,4
Stemplės opa	2	1,4
Skrandžio Brunerio liaukų hamartoma	1	0,7
Kita	2	1,4
Neaiški histologija	111	78,7
Iš viso	141	100

4.2. Perspektyvioji ir retrospektyvioji viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių analizė**

Tyrimo imtis 45 pacientai, kuriems buvo diagnozuoti 45 viršutinės virškinimo trakto dalies poepiteliniai dariniai ir atliktos giliųjų audinių biopsijos. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $58 \pm 11,99$. Dažniau PD buvo diagnozuoti moterims (64,4 proc.; $n = 29$), rečiau – vyrams (35,6 proc.; $n = 16$). PD vidutinis dydis, išmatuotas EUS metu, buvo $20,47 \pm 11,13$ mm (7–50 mm). PD lokalizacija dažniau buvo skrandyje (66,7 proc.; $n = 30$), rečiau – stemplėje (24,4 proc.; $n = 11$) ir dvylikapirštėje žarnoje (8,9 proc.; $n = 4$) (**15 lentelė**).

15 lentelė. Tiriamųjų ir poepitelinių darinių pagrindiniai požymiai

Pacientai ir PD, n	n = 45
Amžius, metais	
Vidurkis \pm SN	$58,84 \pm 11,99$
Mediana	61 (26–82)
Lytis, n (proc.)	
Vyrai	16 (35,6)
Moterys	29 (64,4)
Dydis EUS, mm	
Vidurkis \pm SN	$20,47 \pm 11,13$
Mediana	15 (7–50)
Lokalizacija, n (proc.)	
Stemplė	11 (24,4)
Skrandis	30 (66,7)
Dvylikapirštė žarna	4 (8,9)

Toliau rezultatai aptariami suskirsčius juos į keturias grupes.

1. Giliosios biopsijos buvo diagnostinės 35 atvejais*. Įvertinami visų viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių endoskopiniai ir EUS skirtumai histologiškai verifikuotų po giliosios biopsijos $n = 34$ atvejų. Iš jų GIST $n = 12$, lejomios $n = 15$ ir kitos etiologijos $n = 7$ (lipomos $n = 2$, ektopinės kasos $n = 2$, Brunerio liaukų hiperplazija $n = 1$, mažo piktybiškumo potencialo mezenchiminis navikas $n = 1$, neuroendokrininis navikas $n = 1$).
2. Įvertinami tik GIST ir lejomiomų, histologiškai verifikuotų po giliosios biopsijos, endoskopiniai ir EUS skirtumai $n = 27$. Iš jų GIST $n = 12$ ir lejomios $n = 15$.
3. Įvertinama GIST ir lejomiomų diferencinė diagnostika, pritaikant reikšmingų endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių požymių balų vertinimo lentelę**.
4. Įvertinamas giliosios biopsijos ($n = 45$) diagnostinis tikslumas, jį lemiantys veiksniai ir aptiriamas giliosios biopsijos reikšmingumas įvertinant priešoperacinę GIST piktybinės elgsenos riziką, palyginti su pooperacine GIST rizika.

Pastabos:

* Giliosios biopsijos (GB) buvo informatyvios 35 atvejais, tačiau histologinis patvirtinimas gautas tik 34 atvejais. Vienas PD atvejis stemplėje buvo be histologinio patvirtinimo. EUS metu įtarta stemplės cista ir po GB jos skystas turinys pašalino. Dažnių lentelėse apibūdinti tik histologiškai patvirtinti PD.

** 4.2 skirsnio pavadinime yra pateiktas ir retrospektyvus tyrimo dizainas. Tai visiškai nesusijęs su 4.1 skirsnyje aptariamu PD retrospektyviuoju tyrimu. 4.2 skirsnyje retrospektyvus aspektas apima 12 lejomiomų ir 15 GIST diferencinę diagnostiką, pritaikant reikšmingų endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių požymių balų vertinimo lentelę. Pradėjus tyrimą ji nebuvo suplanuota ir pritaikyta. 24 ir 32 lentelėse nurodytos EUS diagnozė 1 ir EUS diagnozė 2 (labiausiai tikėtina diagnozė). Jos buvo sudarytos remiantis PD endoskopiniais ir EUS diferenciniais požymiais. EUS diagnozė 1 apėmė įvairesnius PD etiologijų variantus, o EUS diagnozė 2 diferencijuojant GIST ir lejomioas. Remiantis tais požymiais, kurie geriausiai galėjo prognozuoti GIST, ir buvo sudaryta GIST endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių požymių balų vertinimo lentelė.

4.2.1. Visų viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių demografiniai, klinikiniai, endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai

Tiriamųjų lytis, amžius ir nusiskundimai reikšmingai tarp PD nesiskyrė ($p = 0,611$; $p = 0,195$; $p = 0,114$). Demografiniai ir klinikiniai PD dažniai ir reikšmingumai parodyti **16 lentelėje**.

16 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, demografinių ir klinikiųjų požymių dažniai ir reikšmingumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
Lytis, n (proc.)					
Vyrai	2 (16,7)	5 (33,3)	2 (28,6)	9 (26,5)	0,611
Moterys	10 (83,3)	10 (66,7)	5 (71,4)	25 (73,5)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
Amžius, n (proc.)					
≤ 60 m.	3 (25,0)	9 (60,0)	4 (57,1)	16 (47,1)	0,195
> 60 m.	9 (75,0)	6 (40,0)	3 (42,9)	18 (52,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
Klinika, n (proc.)					
Nėra	2 (16,7)	7 (46,7)	4 (57,1)	13 (38,2)	0,114
Dispepsija	10 (83,3)	6 (40,0)	3 (42,9)	19 (55,9)	
Disfagija	0 (0)	2 (13,3)	0 (0)	2 (5,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	

PD endoskopiniai skirtumai

PD dydis tarp trijų grupių (GIST, lejomiomų ir kitos etiologijos PD) reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,263$). Stemplėje visais atvejais buvo diagnozuotos lejomios ir nė vieno GIST ($p = 0,001$). Skrandyje buvo diagnozuoti visų trijų grupių PD. Dvylikapirštės žarnos PD imtis buvo nedidelė. Joje lejomiomų diagnozuota nebuvo. Nustatyti 2 GIST atvejai ir 2 kitos etiologijos PD. PD lokalizacija skrandyje reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,084$), tačiau pastebėta, kad skrandžio kardiijoje buvo diagnozuotos tik lejomios, o skrandžio subkardiijoje – 3 GIST ir 2 lejomiomų atvejai. Kiti endoskopiniai požymiai, pavyzdžiui, PD spalva po giliaios biopsijos, minkšta darinio konsistencija su teigiamu „pagalvės paspaudimo“ požymiu ir gleivinės raukšlių patraukimas link PD pagrindo, skyrėsi reikšmingai lyginant GIST, lejomios ir kitos etiologijos PD ($p = 0,000$; $p = 0,010$; $p = 0,043$). Lejomios po giliaios biopsijos dažniausiai pastebimos baltos spalvos, GIST rausvos, pilkšvos arba neaiškios, o lipomos visais atvejais gelsvos spalvos ($p = 0,000$). GIST ir lejomios dažniausiai buvo kietos konsistencijos, o lipomos buvo minkštos ir su teigiamu „pagalvės paspaudimo“ požymiu ($p = 0,010$). Raukšlių patraukimo link PD pagrindo požymis buvo matomas tik GIST. Šis požymis buvo 25 proc. ($n = 3$) GIST atvejų, likusiais 75 proc. ($n = 9$) šio požymio nebuvo ($p = 0,043$). PD dengiančios gleivinės endoskopinis vaizdas – spalva, gleivinės pokyčiai, PD išsigaubimo ryškumas reikšmingai tarp GIST, lejomiomų ir kitos etiologijos PD nesiskyrė ($p = 0,206$; $p = 0,487$; $p = 0,191$). Vienu lipomos atveju ją dengianti gleivinė buvo persišviečianti, gelsvo atspalvio ($p = 0,206$). Dažniausiai PD dengianti gleivinė buvo nepakitusi ir labai retai turėjo išopėjimo požymių ($p = 0,487$). Visų PD forma dažniausiai buvo su ryškiu išsigaubimu į spindį ($p = 0,191$). Endoskopiniai PD skirtumai parodyti **17, 18, 19 lentelėse**.

17 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliosios biopsijos, endoskopinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
Dydis, n (proc.)					
≤ 10 mm	1 (8,3)	3 (23,1)	4 (57,1)	8 (25,0)	0,263
10–20 mm	3 (25,0)	4 (30,8)	1 (14,3)	8 (25,0)	
≥ 20 mm	8 (66,7)	6 (46,2)	2 (28,6)	16 (50,0)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	13 (100)	7 (100)	32 (100)	
Lokalizacija, n (proc.)					
Stemplė	0 (0,0)	8 (53,3)	0 (0,0)	8 (23,5)	0,001
Skrandis	10 (83,3)	7 (46,7)	5 (71,4)	22 (64,7)	
Dvylikapirštė žarna	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (28,6)	4 (11,8)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
Lokalizacija skrandis, n (proc.)					
Kardija	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	3 (13,6)	0,084
Subkardija	3 (30,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	5 (22,7)	
Skliautas	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	
Viršutinis kūno trečdalis	3 (30,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (18,2)	
Apatinis kūno trečdalis	1 (10,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	2 (9,1)	
Urvas	2 (20,0)	1 (14,3)	4 (80,0)	7 (31,8)	
Iš viso, n (proc.)	10 (100)	7 (100)	5 (100)	22 (100)	

Lentelės tęsinys.

Lokalizacija dvylik apirštėje žarnoje, n (proc.)					
Dvylikapirštės žar- nos stormuo	1 (50,0)	0 (0,0)	2 (100)	3 (75,0)	
Dvylikapirštės žar- nos postbulbinė dalis	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1,000
Iš viso, n (proc.)	2 (100)	0 (0,0)	2 (100)	4 (100)	

18 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliosios biopsijos, endoskopinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
Spalva, n (proc.)					
Kaip gleivinės	12 (100)	15 (100)	6 (85,7)	33 (97,1)	0,206
Gelsva	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (2,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
Spalva po biopsijos, n (proc.)					
Nežinoma	4 (33,3)	2 (13,3)	5 (71,4)	11 (32,4)	0,000
Balta	1 (8,3)	13 (86,7)	0 (0,0)	14 (41,2)	
Pilkšva	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,9)	
Gelsva	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	3 (8,8)	
Rausva	4 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (11,8)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
Konsistencija, n (proc.)					
Kieta	11 (91,7)	15 (100)	4 (57,1)	30 (88,2)	0,010
Minkšta ir teigiamas „pagalvės paspaudimo“ požymis	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (5,9)	
Minkšta	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (5,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	

19 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, endoskopinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
Gleivinės pokyčiai, n (proc.)					
Nėra	9 (75,0)	14 (93,3)	6 (85,7)	29 (85,3)	0,487
Yra išopėjimas	2 (16,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	3 (8,8)	
Randas po biopsijos	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (5,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
Forma, n (proc.)					
Ryškus išsigaubimas	11 (91,7)	11 (73,3)	4 (57,1)	26 (76,5)	0,191
Neryškus išsigaubimas	1 (8,3)	4 (26,7)	3 (42,9)	8 (23,5)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
Raukšlių patraukimas, n (proc.)					
Nėra	9 (75,0)	15 (100)	7 (100)	31 (91,2)	0,043
Yra	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (8,8)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	

PD endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai

PD požymiai, nustatyti atliekant EUS, kaip PD forma, echogeniškumas, apvado požymis, labiausiai tikėtina preliminari diagnozė (diferencijuojant GIST ir lejomios), tarp grupių turėjo reikšmingų skirtumų ($p = 0,031$; $p = 0,000$; $p = 0,049$; $p = 0,043$). GIST dažniausiai buvo apvalios formos, lejomios tokios formos nebuvo ir tik vienas apvalios formos atvejis pasitaikė iš kitos etiologijos PD grupės. Netaisyklingos, pusiau žiedinės, beveik žiedinės formos PD visais atvejais buvo tik lejomios. Ovalios formos buvo GIST, lejomios ir kitos etiologijos PD ($p = 0,031$). Vertinant PD echogeniškumą, hipoechogenišku „hipo“ požymiu pasižymėjo tik lejomios, hipoechogenišką „izo“ požymį turėjo GIST, lejomios ir kitos etiologijos PD, hipoechogenišką „hiper“ požymį turėjo dažniausiai GIST ir tik vienu atveju lejomios. Hiperechogeniškų GIST ir lejomios nepastebėta, hiperechogeniški buvo tik 3 atvejai kitos etiologijos PD grupėje ir iš jų 2 buvo lipomos ($p = 0,000$). Homogeniškas echogeniškumas dažniau buvo būdingas lejomios ir, priešingai GIST, dažniau buvo heterogeniško echogeniškumo ($p = 0,049$). Lejomios ir kitos etiologijos PD EUS apvado požymio neturėjo. EUS apvado požymį turėjo tik 25 proc. ($n = 3$) GIST ($p = 0,043$).

EUS metu išmatuotas dydis, įvertintas darinio kontūras ir jame esantys cistiniai intarpai bei kalcinatai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,220$; $p = 0,078$; $p = 0,155$).

Remiantis endoskopiniais ir EUS požymiais buvo galima statistiškai patikimai tiksliai nustatyti GIST ir lejomios preliminarias diagnozes, EUS diagnozę 1 ir 2 ($p = 0,001$).

EUS PD skirtumai pateikiami **20, 21, 22, 23 lentelėse**.

20 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliausios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
EUS dydis, n (proc.)					
≤ 10 mm	1 (8,3)	3 (20,0)	1 (14,3)	5 (14,7)	0,220
10–20 mm	3 (25,0)	5 (33,3)	5 (71,4)	13 (38,2)	
≥ 20 mm	8 (66,7)	7 (46,7)	1 (14,3)	16 (47,1)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS forma, n (proc.)					
Neaiški	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (2,9)	0,031
Ovalo	7 (58,3)	10 (66,7)	5 (71,4)	22 (64,7)	
Apvali	5 (41,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	6 (17,6)	
Netaisyklinga	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Pusiau žiedinė	0 (0,0)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (8,8)	
Beveik žiedinė	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS sluoksnis, n (proc.)					
II	0 (0,0)	2 (13,3)	1 (14,3)	3 (8,8)	0,098
III	3 (25,0)	1 (6,7)	3 (42,9)	7 (20,6)	
IV	9 (75,0)	11 (73,3)	2 (28,6)	22 (64,7)	
Neaišku	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (14,3)	2 (5,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	

21 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
EUS echogeniškumas, n (proc.)					
Hipoechogeniškas „hipo“	0 (0,0)	6 (40,0)	0 (0,0)	6 (17,6)	0,000
Hipoechogeniškas „izo“	6 (50,0)	8 (53,3)	4 (57,1)	18 (52,9)	
Hipoechogeniškas „hiper“	6 (50,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	7 (20,6)	
Hiperechogeniškas	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)	3 (8,8)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS echogeniškumas, n (proc.)					
Homogeniškas	4 (33,3)	12 (80,0)	4 (57,1)	20 (58,8)	0,049
Heterogeniškas	8 (66,7)	3 (20,0)	3 (42,9)	14 (41,2)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS kontūras, n (proc.)					
Neaiškios ribos	1 (8,3)	0 (0,0)	3 (42,9)	4 (11,8)	0,078
Lygus ir aiškios ribos	8 (66,7)	12 (80,0)	4 (57,1)	24 (70,6)	
Nelygus ir banguotas	3 (25,0)	3 (20,0)	0 (0,0)	6 (17,6)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	

22 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
EUS cistiniai intarpai, n (proc.)					
Nėra	10 (83,3)	15 (100)	7 (100)	32 (94,1)	0,155
Yra	2 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS apvado požymis, n (proc.)					
Nėra	9 (75,0)	15 (100)	7 (100)	31 (91,2)	0,043
Yra	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (8,8)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS kalcinatai, n (proc.)					
Nėra	9 (75,0)	9 (60,0)	7 (100)	25 (73,5)	0,168
Yra	3 (25,0)	6 (40,0)	0 (0,0)	9 (26,5)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS limfmazgiai, n (proc.)					
Nėra limfadenopatijos	11 (91,7)	15 (100)	7 (100)	33 (97,1)	0,559
Neaišku	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	

23 lentelė. Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių, verifikuotų histologiškai po giliausios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	P reikšmė
EUS diagnozė 1, n (proc.)					
Neaišku	1 (8,3)	2 (13,3)	2 (28,6)	5 (14,7)	0,001
Lejomioma dif. su GIST	6 (50,0)	8 (53,3)	0 (0,0)	14 (41,2)	
Lipoma	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (5,9)	
Tikėtina lejomioma	0 (0,0)	4 (26,7)	0 (0,0)	4 (11,8)	
Tikėtina GIST	5 (41,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	6 (17,6)	
Tikėtina ektopinė kasa	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (5,9)	
Įtariamas piktybinis navikas	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	
EUS diagnozė 2, n (proc.)					
<u>Labiausiai tikėtina:</u>					0,001
GIST	9 (81,8)	0 (0,0)	1 (50)	10 (41,7)	
Lejomioma	1 (9,1)	9 (81,8)	0 (0,0)	10 (41,7)	
Neaišku	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (50,0)	4 (16,7)	
Iš viso, n (proc.)	11 (100)	11 (100)	2 (100)	24 (100)	

4.2.2. GIST ir lejomųjų demografiniai, klinikiniai, endoskopiniai ir endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai

Įvertinami tik GIST ir lejomųjų, histologiškai verifikuotų po giliesios biopsijos, endoskopiniai ir EUS skirtumai, $n = 27$. Iš jų GIST $n = 12$ ir lejomųjų $n = 15$.

GIST ir lejomųjų demografiniai ir klinikiniai skirtumai

Tiriamųjų lytis, amžius ir nusiskundimai reikšmingai tarp GIST ir lejomųjų nesiskyrė ($p = 0,408$; $p = 0,121$; $p = 0,062$). Disfagijos simptomas visais atvejais pasireiškė tik lejomųjų grupėje – 13,3 proc. ($n = 2$) ($p = 0,062$). Esama imtis buvo per maža, kad būtų paneigtas šio požymio nereikšmingumas.

Demografiniai ir klinikiniai GIST ir lejomųjų skirtumai parodyti **24 lentelėje**.

24 lentelė. GIST ir lejomiomų, verifikuotų histologiškai po giliausios biopsijos, demografinių ir klinikinių požymių dažniai ir reikšmingumas

Parametras	GIST	Lejomioma	Iš viso, n (proc.)	P reikšmė
Lytis, n (proc.)				
Vyrai	2 (16,7)	5 (33,3)	7 (25,9)	0,408
Moterys	10 (83,3)	10 (66,7)	20 (74,1)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
Amžius, n (proc.)				
≤ 60 m.	3 (25,0)	9 (60,0)	12 (44,4)	0,121
> 60 m.	9 (75,0)	6 (40,0)	15 (55,6)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
Klinika, n (proc.)				
Nėra	2 (16,7)	7 (46,7)	9 (33,3)	0,062
Dispepsija	10 (83,3)	6 (40,0)	16 (59,3)	
Disfagija	0 (0)	2 (13,3)	2 (7,4)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	

GIST ir lejomųjų endoskopiniai skirtumai

Atlikus tik GIST ir lejomųjų palyginimą gauti du statistiškai reikšmingi skirtumai. Pirma – stemplėje buvo diagnozuotos tik lejomiosios 53,3 proc. (n = 8). Skrandyje GIST sudarė 83,3 proc. (n = 10), lejomiosios – 46,7 proc. (n = 7). Dvylikapirštėje žarnoje rasta tik GIST 16,7 proc. (n = 2) (p = 0,002). Antra – po atliktos giliosios biopsijos skirtingos buvo darinių spalvos: lejomiosios beveik visais atvejais buvo baltos spalvos – 86,7 proc. (n = 13), ir 13,3 proc. (n = 2) neaiškios spalvos, o GIST dažniausiai buvo rausvos (33,3 proc.; n = 4) ir pilkšvos spalvos (16,7 proc.; n = 2), retai – baltos (8,3 proc.; n = 1), gelsvos (8,3 proc.; n = 1), o neaiškios spalvos jų buvo 33,3 proc. (n = 4) (p = 0,024).

Endoskopuojant nustatytas GIST ir lejomųjų dydis (p = 0,648), kiti parametrai, kaip lokalizacija skrandyje (p = 0,38), konsistencija (p = 0,444), dengiančios gleivinės pokyčiai (p = 0,372), forma – išsigaubimo į spindį ryškumas (p = 0,342), raukšlių patraukimo link darinio pagrindo požymis (p = 0,075), statistiškai reikšmingai tarp GIST ir lejomųjų nesiskyrė. Tačiau pastebėtos šios tendencijos: skrandžio kardiijoje diagnozuotos tik lejomiosios 42,9 proc. (n = 3) ir nė vieno GIST; skrandžio gleivinės raukšlių patraukimo link PD pagrindo požymis pastebėtas tik GIST (25 proc.; n = 3), nors likusiais GIST atvejais (75 proc.; n = 9) šio požymio nebuvo (p = 0,075). Endoskopiniai GIST ir lejomųjų skirtumai pateikiami **25, 26, 27 lentelėse**.

25 lentelė. GIST ir lejomųjų, verifikuotų histologiškai po giliosios biopsijos, endoskopinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomiosa	Iš viso	P reikšmė
Dydis, n (proc.)				
≤ 10 mm	1 (8,3)	3 (23,1)	4 (16,0)	0,648
10–20 mm	3 (25,0)	4 (30,8)	7 (28,0)	
≥ 20 mm	8 (66,7)	6 (46,2)	14 (56,0)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	13 (100)	25 (100)	
Lokalizacija, n (proc.)				
Stemplė	0 (0,0)	8 (53,3)	8 (29,6)	

Lentelės tęsinys.

Skrandis	10 (83,3)	7 (46,7)	17 (63,0)	0,002
Dvylikapirštė žarna	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (7,4)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
Lokalizacija skrandis, n (proc.)				
Kardija	0 (0,0)	3 (42,9)	3 (17,6)	
Subkardija	3 (30,0)	2 (28,6)	5 (29,4)	
Skliautas	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0,380
Viršutinis kūno trečdalis	3 (30,0)	1 (14,3)	4 (23,5)	
Apatinis kūno trečdalis	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	
Urvas	2 (20,0)	1 (14,3)	3 (17,6)	
Iš viso, n (proc.)	10 (100)	7 (100)	17 (100)	
Lokalizacija dvylikapirštė žarna, n (proc.)				
Dvylikapirštės žarnos stormuo	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (59,0)	
Dvylikapirštės žarnos postbulbinė	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	-
Iš viso, n (proc.)	2 (100)	0 (0,0)	2 (100)	

26 lentelė. GIST ir lejomiomų, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, endoskopinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomroma	Iš viso	P reikšmė
Spalva, n (proc.)				
Kaip gleivinės	12 (100)	15 (100)	27 (100)	-
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
Spalva po biopsijos, n (proc.)				
Nežinoma	4 (33,3)	2 (13,3)	6 (22,2)	0,024
Balta	1 (8,3)	13 (86,7)	14 (51,9)	
Pilkšva	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (7,4)	
Gelsva	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (3,7)	
Rausva	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (14,8)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
Konsistencija, n (proc.)				
Kieta	11 (91,7)	15 (100)	26 (96,3)	0,444
Minkšta	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (3,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	

27 lentelė. GIST ir lejomiomų, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, endoskopinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Iš viso	P reikšmė
Gleivinės pokyčiai, n (proc.)				
Nėra	9 (75,0)	14 (93,3)	23 (85,2)	0,372
Yra išopėjimas	2 (16,7)	1 (6,7)	3 (11,1)	
Randas po biopsijos	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (3,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
Forma, n (proc.)				
Ryškus išsigaubimas	11 (91,7)	11 (73,3)	22 (81,5)	0,342
Neryškus išsigaubimas	1 (8,3)	4 (26,7)	5 (18,5)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
Raukšlių patraukimas, n (proc.)				
Nėra	9 (75,0)	15 (100)	24 (88,9)	0,075
Yra	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	

GIST ir lejomiomų endoskopiniai ultragarsiniai skirtumai

EUS metu nustatyti šie reikšmingi GIST ir lejomiomų skirtumai: formos ($p = 0,013$), echogeniškumo ($p = 0,01$), echogeniškumo homogeniškumo ($p = 0,022$), EUS metodu nustatytos PD preliminarios diagnozės ($p = 0,013$), GIST ir lejomiomų diagnozės ($p = 0,00$).

Apvalios formos buvo tik GIST – 41,7 proc. ($n = 5$). Ovalios formos dažniau buvo lejomiomoms – 66,7 proc. ($n = 10$). GIST ovalios formos buvo 58,3 proc. ($n = 7$) atvejų. Netaisyklingos, pusiau žiedinės, beveik žiedinės formos buvo tik lejomiomoms – atitinkamai 6,7 proc. ($n = 1$), 20,0 proc. ($n = 3$), 6,7 proc. ($n = 1$).

Vertinant darinių echogeniškumą, hipoechogeniškas „hipo“ vaizdas visais atvejais buvo būdingas tik lejomiomoms (40 proc.; $n = 6$), hipoechogeniškas

„izo“ vaizdas – ir GIST (50,0 proc.; n = 6), ir lejomiomoms (53,3 proc.; n = 8), o hipoechogeniškas „hiper“ vaizdas dažniausiai buvo būdingas GIST (50,0 proc.; n = 6) ir labai retai – lejomiomoms (6,7 proc.; n = 1). Lejomiomoms dažniau buvo homogeniško echogeniškumo – 80,0 proc. (n = 12), o GIST – atitinkamai 33,3 proc. (n = 4). GIST dažniau buvo heterogeniško echogeniškumo – 66,7 proc. (n = 8), o lejomiomoms – atitinkamai 20,0 proc. (n = 3).

Remiantis EUS kriterijais nustatant preliminarias PD diagnozes, GIST grupėje 8,3 proc. (n = 1) atvejų diagnozė buvo neaiški, 50,0 proc. (n = 6) atvejų lejomiomoms diferencijuotina nuo GIST, 41,7 proc. (n = 5) atvejų buvo tikėtinas GIST; lejomiomų grupėje 13,3 proc. (n = 2) atvejų diagnozė buvo neaiški, 53,3 proc. (n = 8) atvejų lejomiomoms diferencijuotina nuo GIST, 26,7 proc. (n = 4) atvejų lejomiomoms buvo tikėtina ir 6,7 proc. (n = 1) atvejų įtariamą piktybinį naviką. Remiantis endoskopiniais ir EUS kriterijais diagnozės GIST grupėje pasiskirstė taip: labiausiai tikėtinas GIST sudarė 81,8 proc. (n = 9), labiausiai tikėtina lejomiomoms – 9,1 proc. (n = 1) ir neaiški diagnozė – 9,1 proc. (n = 1). Remiantis endoskopiniais ir EUS kriterijais diagnozės lejomiomų grupėje pasiskirstė taip: labiausiai tikėtina lejomiomoms – 81,8 proc. (n = 9), labiausiai tikėtinas GIST – 0,0 proc. (n = 0) ir neaiški diagnozė – 18,2 proc. (n = 2).

Remiantis EUS ar endoskopiniais ir EUS požymiais buvo galima statistiškai patikimai tiksliai nustatyti GIST ir lejomiomų preliminarias diagnozes ($p = 0,013$; $p = 0,00$).

Kiti EUS parametrai – dydis, sienelės sluoksnis, kontūras, cistiniai intarpai, apvado požymis, kalcinatai, limfadenopatija – tarp grupių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,651$; $p = 0,369$; $p = 0,647$; $p = 0,188$; $p = 0,075$; $p = 0,683$; $p = 0,444$). GIST ir lejomiomoms dažniausiai buvo ketvirtame sienelės sluoksnyje, jų ribos lygios ir aiškios. Tik GIST 16,7 proc. (n = 2) atvejų buvo matomi cistiniai intarpai. EUS apvado požymis buvo tik 25 proc. (n = 3) GIST atvejų ir likusiais 75 proc. (n = 9) atvejų jo nebuvo. Lejomiomoms visais atvejais šio požymio neturėjo. Kalcinatai dažniau buvo aptinkami lejomiomose – 40 proc. (n = 6), ir jų nebuvo 60 proc. (n = 9). GIST jie buvo 25 proc. (n = 3) atvejų ir nebuvo 75 proc. (n = 9). Limfadenopatija abiejų grupių pacientams nebuvo nustatyta.

GIST ir lejomiomų EUS požymių skirtumai parodyti **28, 29, 30, 31 lentelėse**.

28 lentelė. GIST ir lejomiomų, verifikuotų histologiškai po giliosios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Iš viso	P reikšmė
EUS dydis, n (proc.)				
≤ 10 mm	1 (8,3)	3 (20,0)	4 (14,8)	0,651
10–20 mm	3 (25,0)	5 (33,30)	8 (29,6)	
≥ 20 mm	8 (66,7)	7 (46,7)	15 (55,6)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS forma, n (proc.)				
Ovalo	7 (58,3)	10 (66,7)	17 (63,0)	0,013
Apvali	5 (41,7)	0 (0,0)	5 (18,5)	
Netaisyklinga	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (3,7)	
Pusiau žiedinė	0 (0,0)	3 (20,0)	3 (11,1)	
Beveik žiedinė	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (3,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS sluoksnis, n (proc.)				
II	0 (0,0)	2 (13,3)	2 (7,4)	0,369
III	3 (25,0)	1 (6,7)	4 (14,8)	
IV	9 (75,0)	11 (73,3)	20 (74,1)	
Neaišku	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (3,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	

29 lentelė. GIST ir lejomiomų, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Iš viso	P reikšmė
EUS echogeniškumas, n (proc.)				
Hipoechogeniškas „hipo“	0 (0,0)	6 (40,0)	6 (22,2)	0,01
Hipoechogeniškas „izo“	6 (50,0)	8 (53,3)	14 (51,9)	
Hipoechogeniškas „hiper“	6 (50,0)	1 (6,7)	7 (25,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS echogeniškumas, n (proc.)				
Homogeniškas	4 (33,3)	12 (80,0)	16 (59,3)	0,022
Heterogeniškas	8 (66,7)	3 (20,0)	11 (40,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS kontūras, n (proc.)				
Neaiškios ribos	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (3,7)	0,647
Lygus ir aiškios ribos	8 (66,7)	12 (80,0)	20 (74,1)	
Nelygus ir banguotas	3 (25,0)	3 (20,0)	6 (22,2)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	

30 lentelė. GIST ir lejomiomų, verifikuotų histologiškai po giliausios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

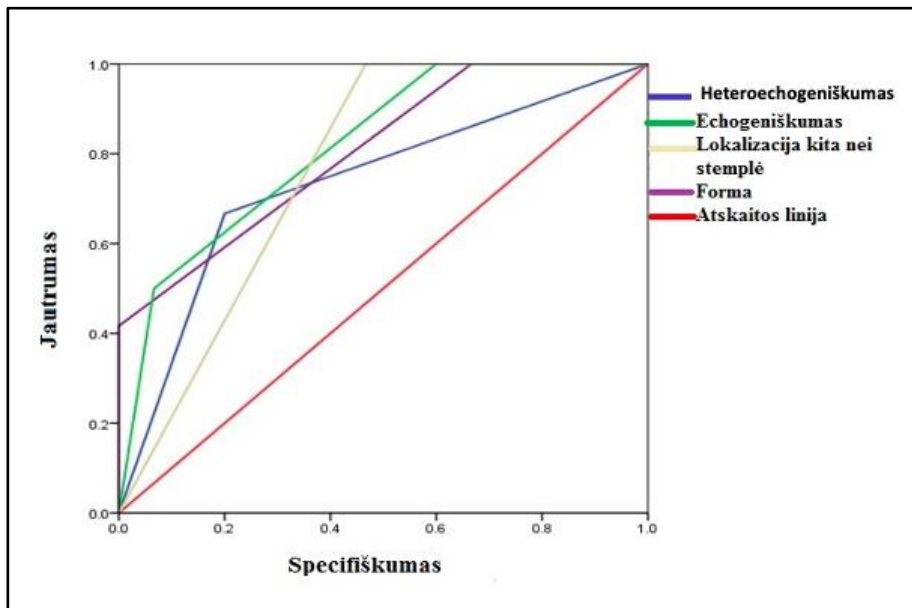
Parametras	GIST	Lejomioma	Iš viso	P reikšmė
EUS cistiniai intarpai, n (proc.)				
Nėra	10 (83,3)	15 (100)	25 (92,6)	0,188
Yra	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (7,4)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS apvado požymis, n (proc.)				
Nėra	9 (75,0)	15 (100)	24 (88,9)	0,075
Yra	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS kalcinatai, n (proc.)				
Nėra	9 (75,0)	9 (60,0)	18 (66,7)	0,683
Yra	3 (25,0)	6 (40,0)	9 (33,3)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS limfmazgiai, n (proc.)				
Nėra limfadenopatijos	11 (91,7)	15 (100)	26 (96,3)	0,444
Neaišku	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (3,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	

31 lentelė. GIST ir lejomiomų, verifikuotų histologiškai po giliaios biopsijos, endoskopinių ultragarsinių požymių skirtumai

Parametras	GIST	Lejomioma	Iš viso	P reikšmė
EUS diagnozė 1, n (proc.)				
Neaišku	1 (8,3)	2 (13,3)	3 (11,1)	0,013
Lejomioma dif. nuo GIST	6 (50,0)	8 (53,3)	14 (51,9)	
Tikėtina lejomroma	0 (0,0)	4 (26,7)	4 (14,8)	
Tikėtina GIST	5 (41,7)	0 (0,0)	5 (18,5)	
Įtariamasis piktybinis navikas	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (3,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	
EUS diagnozė 2, n (proc.)				
Labiausiai tikėtina:				0,000
GIST	9 (81,8)	0 (0,0)	9 (40,9)	
Lejomioma	1 (9,1)	9 (81,8)	10 (45,5)	
Neaišku	1 (9,1)	2 (18,2)	3 (13,6)	
Iš viso, n (proc.)	11 (100)	11 (100)	22 (100)	

4.2.3. GIST ir lejomiomų diferencinė diagnostika derinant endoskopinius ir endoskopinius ultragarsinius požymius. Šių požymių vertinimo lentelė su kritine reikšme GIST prognozuoti

Siekiant išsiaiškinti, kaip geriausiai galėtume prognozuoti GIST tikimybę, buvo sudarytos ROC kreivės endoskopiniams ir EUS požymiams – PD lokalizacijai (kitai nei stemplė), formai, echogeniškumui, heteroechogeniškumui vertinti. GIST prognozavimo ROC kreivės vaizduojamos **10 paveiksle**.



10 paveikslas. ROC kreivės GIST prognozuoti (endoskopiniai požymiai – lokalizacija kita nei stemplė; EUS požymiai – heteroechogeniškumas, echogeniškumas, forma)

Endoskopijos ir EUS metu echogeniškumo (AUC: 0,82 (0,66–0,98)) ir darinio formos (AUC: 0,81 (0,64–0,97)) požymiai buvo su didžiausiu plotu po ROC kreive prognozuojant GIST. Atitinkamai heteroechogeniškumo (AUC: 0,73 (0,53–0,93)) ir naviko lokalizacijos kitur nei stemplėje (AUC: 0,77 (0,59–0,95)) požymiai buvo su mažesniu plotu po kreive. Lokalizacijos ir EUS požymių vertės prognozuojant GIST parodytos **32 lentelėje**.

32 lentelė. Lokalizacijos ir EUS požymių vertės prognozuojant GIST

Endoskopiniai, EUS požymiai	AUC	AUC 95 proc. CI	p reikšmė
PD forma	0,806	0,642–0,969	0,007
Heteroechogeniškumas	0,733	0,534–0,932	0,040
Echogeniškumas	0,817	0,658–0,975	0,005
PD lokalizacija kita nei stemplė	0,767	0,585–0,948	0,019

GIST ir lejomųjų diferencinės diagnostikos standartizavimo tikslu, remdamiesi mūsų gautais rezultatais, sudarėme septynių endoskopinių ir

EUS požymių vertinimo balų sistemą (**33 lentelė**). Atrinkti buvo tik tie požymiai, kurie reikšmingai skyrėsi tarp PD grupių arba buvo nustatyti išimtinai tik GIST atvejais. Buvo įvertintas endoskopinių ir EUS požymių suminio balo skirtumas tarp GIST ir lejomiomų. Nustatyta kritinė reikšmė, kuri galėjo tiksliausiai prognozuoti GIST. Vidutinis bendras balų skaičius GIST grupėje buvo didesnis nei lejomiomų grupėje – atitinkamai $3,25 \pm 1,71$ ir $0,53 \pm 0,83$ ($p < 0,0001$). Esant padidėjimui 1 balu šansų santykis diagnozuoti GIST padidėjo 5,87 karto (95 proc. CI: 1,63–21,11) ($p = 0,007$). Bendras vidutinis balų skaičius pasižymėjo labai gera prognostine verte diferencijuojant GIST nuo lejomios su plotu po ROC kreive 0,942 (95 proc. CI: 0,858–1,000). Gauta kritinė suminė reikšmė diagnozuojant GIST buvo 1,5 esant 83,3 proc. jautrumui ir 93,3 proc. specifiskumui. Šią reikšmę mes pavadiname poepitelinio darinio indeksu (PDI).

33 lentelė. GIST ir lejomiomų endoskopinių ir EUS požymių vertinimo balų sistema

Parametras	Balas
VEGDS lokalizacija: Stemplė, skrandis (kardija)	0
Skrandis (kitos dalys) ir dvylikapirštė žarna	1
VEGDS raukšlių patraukimo link darinio požymis (Šindlerio požymis): Ne	0
Taip	1
EUS PD forma: Ovali arba kita	0
Apvali	1
EUS echogeniškumas Homogeniškas	0
Heterogeniškas	1
EUS ehogeniškumas (lyginant su IV sienelės sluoksniu) Hipoechogeniškas „hipo“ ir „izo“	0
Hipoechogeniškas „hiper“	1
EUS apvado požymis Ne	0
Taip	1
EUS cistiniai (anechogeniški) intarpai Ne	0
Taip	1

4.2.4. Giliosios biopsijos diagnostinis tikslumas ir jį lemiantys veiksniai

Šioje rezultatų dalyje vertinamas giliosios biopsijos diagnostinis tikslumas ir jį lemiantys veiksniai, aptariamas giliosios biopsijos reikšmingumas vertinant priešoperacinę GIST piktybinės elgsenos riziką lyginant su pooperacine GIST rizika.

Iš viso buvo atliktos 45 giliosios biopsijos 45-iems viršutinės virškinimo trakto dalies PD. Tiriamųjų ir poepitelinių darinių pagrindiniai požymiai nurodyti **4 lentelėje**. Gilioji biopsija buvo informatyvi 35 iš 45 (77,8 proc.; 95 proc. CI: 62,9–88,8). Paskaičiavus diagnostinį tikslumą tik PD su ryškiai išsigaubiančia (endofitine) forma GB buvo informatyvi 27 iš 29 (93,1 proc.; 95 proc. CI: 77,2–99,1).

PD spalvos nustatymas po GB neturėjo reikšmingos įtakos jos diagnostiniam efektyvumui ($p = 0,15$). Neinformatyvių biopsijų grupėje ji buvo įvertinta 40 proc. ($n = 4$) atvejų ir neįvertinta 60 proc. ($n = 6$), o informatyvių biopsijų grupėje – atitinkamai 67,6 proc. ($n = 23$) ir 32,4 proc. ($n = 11$) atvejų.

Ryškiai išsigaubianti į spindį PD forma (endofitinė), didesnis bioptatų kiekis ($6,85 \pm 1,42$) ir didesnis suminis bioptatų ilgis ($19,76 \pm 7,58$ mm) reikšmingai lėmė diagnostinį GB efektyvumą ($p = 0,002$; $p = 0,045$; $p = 0,032$). PD darinio egzofitinė forma buvo pagrindinis požymis, kuris lėmė, kad 10 atvejų GB buvo neinformatyvi.

Neinformatyvių ir informatyvių GB parametrai parodyti **34 lentelėje**.

34 lentelė. Giliosios biopsijos diagnostiniai veiksniai

Parametras	Biopsija		p reikšmė
	Neinformatyvi	Informatyvi	
Pacientai, n	10	35	
Amžius, metais			
Vidurkis ± SN	60,3 ± 10,85	58,43 ± 12,41	0,978
Mediana (rėžiai)	58 (45–77)	61 (26–82)	
Amžius > 60, n (proc.)	5 (50)	19 (54,3)	1
Lytis, n (proc.)			
Vyrai	6 (60)	10 (28,6)	0,131
Moterys	4 (40)	25 (71,4)	
Dydis EUS, mm			
Vidurkis ± SN	16,5 ± 9,55	21,6 ± 11,41	0,128
Mediana (rėžiai)	13,5 (7–37)	16 (7–50)	
Dydis EUS, n (proc.)			
≤ 10 mm	4 (40)	5 (14,3)	0,232
10–19 mm	3 (30)	14 (40)	
≥ 20 mm	3 (30)	16 (45,7)	
Biopatų kiekis			
Vidurkis ± SN	5,56 ± 1,74	6,85 ± 1,42	0,045
Mediana (rėžiai)	5 (2–8)	7 (4–10)	
Biopatų dydis suminis			
Vidurkis ± SN	12,56 ± 7,84	19,76 ± 7,58	0,032
Mediana (rėžiai)	12 (2–24)	20 (4–35)	
Lokalizacija, n (proc.)			
Stemplė	2 (20)	9 (25,7)	0,631
Skrandis	8 (80)	22 (62,9)	
Dvylikapirštė	0 (0)	4 (11,4)	
Forma, n (proc.)			
Ryškiai išsigaubia	2 (20)	27 (77,1)	0,002
Neryškiai išsigaubia	8 (80)	8 (22,9)	
Komplikacijos, n (proc.)			
Nėra	2 (20)	12 (34,3)	0,297
Neintensyvus	6 (60)	20 (57,1)	
Intensyvus	1 (10)	3 (8,6)	
Perforacija	1 (10)	0 (0)	
EUS sluoksniai			
II	2 (20)	4 (11,4)	0,745
III	3 (30)	7 (20)	
IV	5 (50)	22 (62,9)	
neaiškus	0 (0)	2 (5,7)	

Informatyvių GB galutinės pataloginės diagnozės nurodytos **35 lentelėje**. Dažniausiai buvo diagnozuotos lejomiosos – 33,3 proc. (n = 15), ir GIST – 26,7 proc. (n = 12).

35 lentelė. Galutinės pataloginės diagnozės po atliktų informatyvių giliųjų biopsijų

Histologija	Rezultatai, n (proc.)
GIST	12 (26,7)
Lejomioma	15 (33,3)
Lipoma	2 (4,4)
Ektopinė kasa	2 (4,4)
Brunerio liaukų hiperplazija	1 (2,2)
Mezenchiminis navikas, turintis mažą piktybiškumo potencialą	1 (2,2)
Neuroendokrininis navikas	1 (2,2)
Stemplės cista	1 (2,2)
Informatyvios biopsijos	35 (77,8)
Neinformatyvios biopsijos	10 (22,2)

Daugeliu GB atvejų biopsijos būdu gautų mėginių nepakako, kad būtų galima tiksliai įvertinti priešoperacinę GIST piktybinės elgsenos riziką, palyginti su GIST piktybinės elgsenos rizika, nustatyta po operacinio gydymo. 4 iš 12 GB atvejų pataloginio tyrimo metu buvo gauti 50 didelio padidėjimo regėjimo laukų ir buvo įvertintas mitozijų skaičius. Kitais 8 atvejais tai padaryti nepavyko. Tačiau atliekant pooperacinę GIST ištyrimą tai buvo galima visais atvejais ($p = 0,003$; $p = 0,018$). EUS metu išmatuotas GIST dydis reikšmingai nesiskyrė nuo dydžio, išmatuoto atliekant pataloginį tyrimą mėginio, gauto operaciniu būdu pašalinus GIST ($p = 0,257$).

GB reikšmingumas vertinant priešoperacinę GIST piktybinės elgsenos riziką, palyginti su pooperacine GIST rizika, parodytas **36 ir 37 lentelėse**.

36 lentelė. GIST rizikos kategorijų įvertinimas po GB ir po operacinio gydymo

Kintamieji	Po biopsijos	Po gydymo	p
Dydis (EUS vs po rezekcijos)			
Vidurkis ± SN	20,47 ± 11,99	29,7 ± 22,31	0,257
Mediana (režis)	15 (7–50)	22 (8–100)	
Mitozės			
Vidurkis ± SN	0,92 ± 1	5,31 ± 5,81	0,003
Mediana (režis)	1 (0–3)	4 (1–20)	
DPRL			
Vidurkis ± SN	36,33 ± 16,51	50 ± 0	0,018
Mediana (režis)	42,5 (3–50)	50 (50–50)	

37 lentelė. GIST rizikos kategorijų įvertinimas po GB ir po operacinio gydymo

Nr.	Lokalizacija	EUS dydis (mm)	Po gulinės biopsijos			Po gydymo dydis (mm)	Po gydymo (rezekcijos)		
			M.sk.	DPRL	Rizika (Miettinen&Lasota)		M.sk.	DPRL	Rizika (Miettinen&Lasota)
1	Skrandis	26	1	50	Labai maža	20	2	50	Be rizikos
2	Skrandis	26	0	27	Neaiški rizika	22	1	50	Labai maža rizika
3	Skrandis	31	0	48	Neaiški rizika	25	4	50	Labai maža rizika
4	Skrandis	45	1	40	Neaiški rizika	–	–	–	–
5	Dvylikapirštė	15	0	11	Neaiški rizika	14	1	50	Be rizikos
6	Dvylikapirštė	35	1	39	Neaiški rizika	37	2	50	Labai maža rizika
7	Skrandis	40	2	45	Neaiški rizika	50	5	50	Labai maža rizika
8	Skrandis	27	2	50	Labai maža	63	7	50	Didelė rizika
9	Skrandis	11	3	50	Be rizikos	12	15	50	Be rizikos?
10	Skrandis	13	1	50	Be rizikos	22	2	50	Labai maža rizika
11	Skrandis	24	0	23	Neaiški rizika	15	1	50	Be rizikos
12	Skrandis	10	0	3	Neaiški rizika	8	4	50	Be rizikos

Giliosios biopsijos komplikacijos

Po GB nesunkių komplikacijų (neintensyvus kraujavimas biopsijos metu) pasitaikė 57,8 proc. (n = 26) atvejų, o sunkios komplikacijos (intensyvus kraujavimas ir perforacija) sudarė 11,1 proc. (n = 5): intensyvus kraujavimas 8,9 proc. (n = 4) ir perforacija 2,2 proc. (n = 1). Tarp PD grupių pastebėta reikšmingų kraujavimo intensyvumo po GB skirtumų (p = 0,017). GIST grupėje intensyvaus kraujavimo nebuvo, beveik visais atvejais – 91,7 proc. (n = 11) po biopsijos kraujavimas buvo neintensyvus, 8,3 proc. (n = 1) atvejų kraujavimo nebuvo. Lejomiomų grupėje pasitaikė vienas intensyvaus kraujavimo atvejis, rečiau buvo neintensyvus kraujavimas (46,7 proc.; n = 7) ir dažniau nei GIST visiškai nebuvo kraujavimo po biopsijos (46,7 proc.; n = 7). Kitų PD grupėje intensyvus kraujavimas buvo 28,6 proc. (n = 2) atvejų, neintensyvus kraujavimas – 28,6 proc. (n = 2) atvejų ir kraujavimo

nebuvo 42,9 proc. (n = 3) atvejų. Kraujavimo po GB pasireiškimo dažniai visose PD grupėse pateikiami **38 lentelėje**.

38 lentelė. Kraujavimo po GB pasireiškimo dažniai visose PD grupėse

Parametras	GIST	Lejomioma	Kiti	Iš viso	p reikšmė
Kraujavimas po GB, n (proc.)					
Nėra	1 (8,3)	7 (46,7)	3 (42,9)	8 (29,6)	0,017
Neintensyvus	11 (91,7)	7 (46,7)	2 (28,6)	18 (66,7)	
Intensyvus	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (28,6)	1 (3,7)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	27 (100)	

Tik tarp GIST ir lejomiomų grupių taip pat pastebėta reikšmingų kraujavimo intensyvumo po GB skirtumų (p = 0,037). GIST grupėje neintensyvus po GB kraujavimas pasitaikė dažniau. Kraujavimo po GB pasireiškimo dažniai GIST ir lejomiomų grupėse parodyti **39 lentelėje**.

39 lentelė. Kraujavimo pasireiškimo po GB dažniai GIST ir lejomiomų grupėse

Parametras	GIST	Lejomioma	Iš viso	p reikšmė
Kraujavimas po GB n (proc.)				
Nėra	1 (8,3)	7 (46,7)	8 (29,6)	0,037
Neintensyvus	11 (91,7)	7 (46,7)	18 (66,7)	
Intensyvus	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (3,7)	
Iš viso n (proc.)	12 (100)	15 (100)	27 (100)	

GB galimų komplikacijų atsiradimas vertintas po 24 val. atlikus VEGDS tyrimą ir po 7 dienų susisiekiant su tiriamaisiais telefonu. Daugeliu atveju kraujavimo požymių ar kitų nusiskundimų tiek ankstyvuoju, tiek vėlyvuoju laikotarpiu nebuvo nustatyta, tik lejomiomų grupėje 13,3 proc. (n = 2) atvejų pasitaikė kliniškai nereikšmingų buvusio neintensyvaus kraujavimo požymių

(nešviežias krešulys biopsijos vietoje). Giliosios biopsijos sukulto kraujavimo rizikos vertinimo po 24 val. rezultatai pateikiami **40 lentelėje**.

Vienu klinikiniu atveju po skrandžio urvo egzofitinio PD giliosios biopsijos įvyko skrandžio sienelės perforacija. Pacientas buvo skubiai operuotas. Pašalintas 45 mm dydžio, labai mažos rizikos (pagal Miettinen ir Lasota) GIST.

40 lentelė. Giliosios biopsijos sukulto kraujavimo rizikos vertinimas po 24 valandų

Parametras	GIST	Lejomioma	Kita	Iš viso	p reikšmė
Kraujavimas, n (proc.)					
Nėra	12 (100)	13 (86,7)	5 (71,4)	30 (88,2)	0,047
Yra	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (5,9)	
Neįvertinta	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (5,9)	
Iš viso, n (proc.)	12 (100)	15 (100)	7 (100)	34 (100)	

5. REZULTATŲ APITARIMAS

5.1. Retrospektyviojo poepitelinių darinių tyrimo rezultatų aptarimas

Poepitelinis darinys – tai neepitelinės kilmės darinys, kuris gali išsivystyti iš bet kurio stemplės, skrandžio ar žarnos sienelės sluoksnio. Jų tikslus paplitimas nėra aiškus. Literatūros duomenimis, viršutinės virškinimo trakto dalies PD paplitimas galėtų būti 0,36 proc. (11), 0,76 proc. (2), 1,94 proc. (12). Tai visi atvejai, nustatyti endoskopijos būdu. Paplitimas galėtų būti ir didesnis įtraukiant kitus ir ne tik endoskopijos metu nustatytus PD atvejus. Remiantis mūsų duomenimis, PD dažnis viršutinėje virškinimo trakto dalyje po atliktų endoskopijų buvo 1,37 proc. (143). Tik skrandžio PD sudarė 1 proc. Šie skaičiai vertintini kritiškai. Esant PD labai mažam dydžiui, egzofitinei jo formai, blogam paciento tyrimo toleravimui, kai kurie atvejai endoskopijos metu galėjo būti nediagnozuoti. Kita vertus, šią patologiją turinčių pacientų susitelkimas vienoje gydymo įstaigoje galėjo turėti įtakos didesniai PD dažniui. Gautais duomenimis, preliminariai galime numatyti, kad jeigu per metus yra atliekama 5 000 viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopinių tyrimų, jų metu gali būti diagnozuota apie 70 PD. Atsižvelgiant į šiuos ir literatūros duomenis teigtina, kad patologija yra reta, dažniausiai PD yra besimptomiai ir nustatomi atsitiktinai endoskopijos būdu. Tai nesumenkina šios patologijos reikšmingumo. Priešingai, kelia daug probleminių klausimų. Gydytojo praktikoje svarbiausias iš jų – kokia būtų optimali PD diagnostikos, gydymo ar stebėjimo taktika? Retrospektyviojo tyrimo rezultatai parodė, kad diagnozuoti PD dažniausiai buvo mažesni nei 10 mm (56 proc.; n = 79), kiek rečiau – 10–20 mm dydžio (29,8 proc.; n = 42) ir retai – 20–30 mm (7,1 proc.; n = 10), > 30 mm (5 proc.; n = 7). Kliniškai svarbiausias PD rodiklis yra jo dydis. Jei atlikus endoskopinį tyrimą jis nustatomas mažesnis nei 10 mm, rekomendacija būtų atlikti kontrolinę endoskopiją po 1 metų. Tuo atveju, jei jis padidėja ar diagnozavus pirmą kartą jis būna > 10 mm, būtina atlikti EUS. Po šio tyrimo PD etiologija gali būti aiški (pvz. lipoma, cista), abejotina (labiau tikėtina vienokia ar kitokia etiologija) ir neaiški. Paskutiniaisiais dviem atvejais apsisprendžiant dėl tolesnės taktikos reikia atsakyti į keletą klausimų: Kokia turėtų būti tolesnė diagnostika? Kada reikėtų atlikti PD biopsiją? Ar galėtume juos gydyti ir be priešoperacinės biopsijos? Kokie yra paties paciento svarstymai šiais klausimais? Ar reikalingas gydymas? Jei taip, ar pacientas sutinka, kad gydymas būtų taikomas, ir ar jo bendra sveikatos būklė tai leis?

PD diagnostikos ir gydymo algoritmai, gairės buvo paskelbti daugelyje literatūros šaltinių (5–8, 10, 84, 87, 144, 145). Juose endoskopiniai ir EUS tyrimai yra pagrindiniai, kertiniai diagnostikos metodai. Visų pirma įvertinama, ar PD simptominis ar besimptomis. Atliekama PD dengiančių sluoksnių biopsija, išmatuojamas PD dydis. Yra apibūdinamas PD dengiančios sienelės atspalvis ir konsistencija (jei PD atspalvis geltonas, konsistencija minkšta ir yra teigiamas „pagalvės paspaudimo“ požymis, tai bus įtariama lipoma, tolesnė diagnostika tuo ir baigiasi). Kitas žingsnis – atliekama PD EUS. Nustatoma, ar PD yra sienelėje (intramuralinė patologija) ir nėra spaudimo požymių iš išorės dėl normalių anatominių ar patologiinių struktūrų (ekstramuralinės patologijos). Yra tiriamos kitos PD EUS savybės: echogeniškumas, kraujotaka, kokiame sienelės sluoksnyje darinys lokalizuojasi ar yra piktybiškumo požymių. Paskutiniame algoritmo etape nurodoma, kada reikia atlikti PD biopsiją, taikyti gydymą ar kontrolę. Visų algoritmų trūkumas yra tas, kad jie nebuvo perspektyviai validuoti, kai kurių struktūra yra per daug sudėtinga. Remdamiesi savo atlikto tyrimo rezultatais, praktinių rekomendacijų skylyje pateikiame mūsų sudarytą PD diagnostikos ir gydymo algoritmą.

Mūsų atliktame retrospektyviajame PD tyrime norėjome išryškinti šios patologijos diagnostikos ir gydymo probleminius klausimus. Per šį laikotarpį PD diagnostikos ir gydymo gairės VUL Santaros klinikose nebuvo patvirtintos. Nustatėme, kad po endoskopinio tyrimo 68,8 proc. (n = 97) PD etiologija liko neaiški. EUS buvo atlikta tik 13,5 proc. (n = 19) atvejų. Dažniau diagnozuojant PD buvo atliekama pilvo KT – 25 proc. (n = 36). Endoskopijos metu atliktos paprastosios biopsijos buvo informatyvios tik 12,8 proc. (n = 18), neinformatyvios 63,8 proc. (n = 90) ir 23,4 proc. (n = 33) atvejų biopsijos visai nedarytos. Kitų biopsinių metodų rezultatai: EUS-FNA (n = 2) neinformatyvios, endoskopu kontroliuojamos giliaios biopsijos (n = 3), iš jų dvi informatyvios. Gydymas (endoskopinis ar chirurginis) taikytas 14,9 proc. (n = 21) atvejų. Galutinės patologinės diagnozės po biopsijų ar gydymo buvo nustatytos 21 proc. (n = 30). Iš jų dažniausia PD etiologija – GIST 30 proc. (n = 9). Atkreiptinas dėmesys į PD, kurie buvo 10–20 mm dydžio. Mūsų imtyje jie sudarė iš viso 29,8 proc. (n = 42), tik skrandyje – 32 proc. (n = 34). Nėra tikslių susitarimų, koks ištyrimo, gydymo ar kontrolės planas jiems turėtų būti taikomas. Šie rezultatai parodė, kad nėra aiškios PD diagnostikos ir gydymo strategijos, EUS atliekama per retai, įprastos biopsijos neinformatyvios, PD biopsijos atliekamos retai, neoptimizuotos jų atlikimo indikacijos.

Analizuojant literatūros šaltinius pastebėta, kad EUS tikslumas diagnozuojant PD nėra didelis – 48 proc., 66,7 proc., 45,5 proc., 49 proc. (3,

88, 90, 91). EUS tikslumas diagnozuojant GIST buvo 77,1 proc., neuroendokrininius navikus – 50 proc., ektopinę kasą – 50 proc., uždegiminius fibroidinius polipus – 100 proc., lejomiozomas – 25 proc. (88). Kas lemia nepakankamą EUS diagnostinį tikslumą ištiriant PD? Kaip galėtume jį pagerinti? Disertacijos antros dalies rezultatais ir siekėme atsakyti į šiuos klausimus. Savo gautus rezultatus palyginome su kitų literatūros šaltinių rezultatais (3, 14, 56, 85, 88–93).

5.2. Poepitelinių darinių endoskopinių ir endosonoskopinių požymių palyginimas

Mūsų perspektyviojo tyrimo rezultatų aptarimas remiasi tik histologiškai patvirtintų po giliosios biopsijos (n = 35) PD palyginimu. Šios grupės PD skrandyje buvo randama 62,9 proc. (n = 22), stemplėje – 25,7 proc. (n = 9) ir dvylikapirštėje žarnoje – 11,4 proc. (n = 4) atvejų. PD vidutinis dydis, išmatuotas atliekant EUS, buvo $21,6 \pm 11,41$ mm (7–50 mm). Pirmas tikslas buvo palyginti trijų PD grupių endoskopinius ir EUS skirtumus: GIST (n = 12, pirmą grupę), lejomiozomų (n = 15, antrą grupę) ir kitos etiologijos: lipomų (n = 2), ektopinės kasos (n = 2), Brunerio liaukų hiperplazijos (n = 1), mezenchiminio naviko, turinčio mažą piktybiškumo potencialą (n = 1), neuroendokrininio naviko (n = 1), stemplės cistos (n = 1), (n = 7 trečią grupę).

Antras tikslas buvo palyginti tik dviejų PD grupių endoskopinius ir EUS skirtumus: GIST (n = 12, pirmą grupę) ir lejomiozomų (n = 15, antrą grupę).

Po trijų PD grupių palyginimo stemplėje buvo diagnozuotos tik lejomiozomos – 53,3 proc. (n = 8) (p = 0,001). PD grupių pasiskirstymas skrandyje reikšmingai nesiskyrė (p = 0,084), tačiau pastebėta tendencija, kad skrandžio kardiijoje buvo randamos tik lejomiozomos (n = 3), o skrandžio subkardiijoje – ir GIST (n = 3), ir lejomiozomos (n = 2). Tarp grupių nustatyti šie reikšmingi endoskopinių požymių skirtumai: PD spalva po giliosios biopsijos, minkšta darinio konsistencija su teigiamu „pagalvės paspaudimo“ simptomu ir gleivinės raukšlių patraukimas link PD (p = 0,000; p = 0,010; p = 0,043). Lejomiozomos po giliosios biopsijos dažniausiai buvo baltos spalvos, GIST rausvos, pilkšvos arba neaiškios, o lipomos visais atvejais gelsvos spalvos (p = 0,000). GIST ir lejomiozomos dažniausiai buvo kietos konsistencijos, o lipomos buvo minkštos, turinčios teigiamą „pagalvės paspaudimo“ požymį (p = 0,010). Raukšlių patraukimo link PD pagrindo požymis buvo pastebėtas tik GIST. Šis požymis buvo 25 proc. (n = 3) GIST atvejų, likusiais 75 proc. (n = 9) GIST atvejų šio požymio nebuvo (p = 0,043).

Tarp trijų PD grupių buvo stebėti šie reikšmingi EUS požymių skirtumai: PD formos, echogeniškumo, echogeniškumo homogeniškumo, EUS apvado požymio ($p = 0,031$; $p = 0,000$; $p = 0,049$; $p = 0,043$). GIST dažniausiai buvo apvalios formos, lejomųjų tokios formos nebuvo ir tik vienas apvalios formos atvejis buvo iš kitos etiologijos PD grupės. Netaisyklingos, pusiau žiedinės ir beveik žiedinės formos PD visais atvejais buvo tik lejomios. Ovalios formos buvo GIST, lejomios ir kitos etiologijos PD. Vertinant PD echogeniškumą, hipoechogenišką „hipo“ požymį turėjo tik lejomios, hipoechogenišką „izo“ požymį – GIST, lejomios ir kitos etiologijos PD, hipoechogenišką „hiper“ požymį – dažniausiai GIST ir tik vienas lejomios atvejis. Hiperechogeniškų GIST ir lejomųjų nepastebėta, hiperechogeniški buvo tik 3 atvejai kitos etiologijos PD grupėje ir iš jų 2 buvo lipomos. Homogeniškas echogeniškumas dažniau buvo būdingas lejomios ir priešingai – GIST dažniau buvo heterogeniško echogeniškumo. Lejomios ir kitos etiologijos PD EUS apvado požymio neturėjo. EUS apvado požymį turėjo tik 25 proc. ($n = 3$) GIST. Derinant endoskopinius ir EUS požymius preliminarios diagnozės ir labiausiai tikėtinos preliminarios diagnozės (diferencijuojant GIST ir lejomias) buvo nustatytos teisingai ($p = 0,001$).

Antruju tikslu palyginus tik dviejų PD grupių (GIST ir lejomųjų) endoskopinius ir EUS požymius gauti panašūs reikšmingi skirtumai. Tokie požymiai kaip konsistencija, raukšlių patraukimo požymis, EUS apvado požymis po palyginimo tapo nereikšmingi. Pastarųjų dviejų požymių p reikšmės buvo 0,075. Šių požymių nereikšmingumo negalime paneigti dėl per mažo atvejų skaičiaus.

Derinant endoskopinius ir EUS požymius preliminarios diagnozės ir labiausiai tikėtinos preliminarios diagnozės (diferencijuojant GIST ir lejomias) daugeliu atvejų (81,8 proc.) buvo nustatytos teisingai ($p = 0,001$). Gauti rezultatai parodė, kad PD diagnostika endoskopiniais ir EUS metodais yra efektyvi. Šiam tikslui pasiekti reikia derinti reikšmingus PD požymius. Kaip nurodyta pirmiau, endoskopiniais ir EUS tyrimais preliminari PD etiologija dažniausiai buvo nustatyta teisinga. Tai atlikta vieno gydytojo, jungiant visus PD endoskopinius ir EUS požymius.

GIST yra dažniausiai pasitaikantis mezenchiminis navikas. Mūsų imtyje GIST ir lejomios buvo vyraujančios PD etiologijos, patvirtintos histologiškai po giliausios biopsijos. Dėl to ir vienas iš pagrindinių tikslų buvo nustatyti GIST diagnostinius, prognostinius kriterijus ir taip pagerinti diagnostinį tikslumą taikant EUS metodą.

Tyrimo metodikoje mes nenumatėme perspektyviai įdiegti PD įvertinimo lentelės, pagrįstos balų sistema. Ją mes sudarėme remdamiesi tyrimo

rezultatais. GIST ir lejomiomoms prognozuoti pritaikėme septynių endoskopinių ir EUS požymių balų vertinimo lentelę (**33 lentelė**). Keturi PD požymiai, kurie reikšmingai skyrėsi tarp GIST ir lejomiomų: lokalizacija, forma, heteroechogeniškumas, echogeniškumas. Kiti trys PD požymiai: raukšlių patraukimo link PD pagrindo požymis ($p = 0,075$, $n = 3$), EUS apvado požymis ($p = 0,075$, $n = 3$) ir EUS anechogeniški intarpai ($p = 0,188$, $n = 2$). Pastarieji nepasiekė reikšmingumo lygmens esant mažam skaičiui atvejų, tačiau išimtinai nustatyti tik GIST atvejais. Šios vertinimo lentelės struktūros sudarymas yra diskutuotinas. Kokie požymiai turėtų būti įtraukti ir kokia optimali balo vertė jiems turėtų būti priskirta? Literatūros šaltiniuose tokio tipo PD vertinimo lentelės dar nebuvo publikuota, ji yra autentiška šio mokslinio darbo dalis.

Mūsų rezultatai parodė, kad vidutinis bendras balų skaičius GIST grupėje buvo didesnis nei lejomiomų grupėje – atitinkamai $3,25 \pm 1,71$ ir $0,53 \pm 0,83$ ($p < 0,0001$). Gauta kritinė suminė reikšmė diagnozuojant GIST buvo 1,5 (83,3 proc. jautrumas ir 93,3 proc. specifiskumas). Šią reikšmę mes pavadino meopitelinio darinio indeksu (PDI), ir ji yra gaunama sudėjus PD požymių skaitines vertes, nurodytas **33 lentelėje**.

Nėra daug tyrimų, kurie vertintų endoskopijos ir EUS tikslumą tik GIST ir lejomiomų diferencinėje diagnostikoje. Ar įmanoma atlikus EUS atskirti skrandžio GIST ir lejomioas (89)? Autorių atliktas tyrimas buvo retrospektyvus, su galimais netikslumais peržiūrint EUS nuotraukas, lejomiomų skaičius buvo mažas ($n = 7$), tačiau GIST imtis didelė ($n = 46$), sprendimai dėl biopsijos atlikimo ar operacinio gydymo nebuvo kaip nors standartizuoti, o buvo nulemti pačių gydytojų klinikinės patirties ir sprendimų. Mūsų atliktas tyrimas buvo perspektyvusis, endoskopiniai ir EUS PD požymiai vertinti iš karto tyrimo metu pagal tyrimo protokole suplanuotą metodikos planą. Lejomiomų imties skaičius ($n = 15$) buvo didesnis, visų PD tiksli etiologija nustatyta po GB, tačiau autorių tyrime tai dažniausiai atlikta po operacinio gydymo (94,3 proc.) ir labai retai – po biopsijų. Lejomiomų ir GIST vidutinis dydis, nustatytas EUS metu, mūsų tyrime buvo mažesnis – atitinkamai $22,0 \pm 12,35$ mm ir $25,25 \pm 11,41$ mm, o autorių – atitinkamai 36 ± 26 mm ir 35 ± 23 mm. Tai galėjo lemti tam tikrus rezultatų skirtumus. Jų duomenimis, EUS apvado požymis GIST buvo matomas dažniau – 78,3 proc. ($n = 36$) atvejų, ir vienu atveju šį požymį turėjo lejomioas. Mūsų duomenimis, EUS apvado požymį GIST turėjo 25 proc. ($n = 3$) atvejų ir nė viena lejomioas. Esant didesniai lejomiomų skaičiui, galėjome geriau iširti jų echogeniškumo ypatumus ir išsiaiškinti, kad lejomiomoms labiau būdingas hipoechogeniškas „hipo“ vaizdas ir jis

pastebėtas tik lejomiomų grupėje. Autorių duomenimis, hiperechogeniški intarpai darinyje dažniausiai buvo matomi GIST (89,1 proc.; n = 41), o mūsų duomenys parodė, kad jie dažnesni lejomiomų grupėje, tačiau nereikšmingai. Mūsų gauti rezultatai vertinant darinių echogeniškumą parodė, kad PD hipoechochogeniškas „hiper“ ir hipoechochogeniškas „hipo“ požymiai padėjo reikšminga diferencijuoti GIST ir lejomioamas, tačiau hipoechochogeniškas „izo“ požymis buvo matomas abiejose grupėse. Skirtingai nuo autorių tyrimo, tam, kad šiuo atveju būtų pagerinta diagnostika, mes įdiegėme derinamų endoskopinių ir EUS požymių vertinimo sistemą. Papildomai GIST prognozavimui įtraukėme: PD lokalizaciją (skrandžio kardiijoje nebuvo diagnozuotas nė vienas GIST), raukšlių patraukimo link PD pagrindo požymį, PD formą. Gauti rezultatai parodė labai gerą mūsų modelio prognostinę vertę diferencijuojant GIST nuo lejomiomų. Autoriai į savo GIST ir lejomiomų prognostinį diagnostinį modelį įtraukė tik keturis EUS požymius (echogeniškumą, homogeniškumą, echogeninius intarpus, apvado požymį). Esant daugiau nei dviem iš šių požymių, jautrumas ir specifiškumas prognozuojant GIST buvo 89,1 proc. ir 85,7 proc., tačiau NPV buvo 54,5 proc. Jei buvo nustatomi visi keturi EUS požymiai, jautrumas diferencijuojant skrandžio GIST nuo lejomiomų buvo 34,8 proc., o specifiškumas 100 proc.

GIST (n = 19), lejomiomų (n = 3) ir švanomų (n = 2) EUS požymiai buvo palyginti kitame tyrime (92). EUS apvado požymis ir EUS hipoechochogeniškas „hiper“ vaizdas buvo būdinga GIST. GIST kontūro skiltėtumas ir trumpas darinio dvigubo padidėjimo laikas buvo būdingas didelės rizikos GIST. Autorių duomenimis, EUS apvado požymis GIST buvo nustatytas dažniau – 63 proc. (n = 12), o mūsų atveju – 25 proc. (n = 3). Šis skirtumas mūsų tyrime galėjo būti dėl mažesnio GIST dydžio ($25,25 \pm 11,41$ mm), autorių analizuotų GIST dydis svyravo nuo 19 mm iki 82 mm. Tai reiškia, kad negalima pasikliauti tik šiuo vienu EUS požymiu diagnozuojant GIST ir ypač jei PD yra mažesnio dydžio. Mūsų tyrime PD diagnostika buvo grindžiama kelių endoskopinių ir EUS PD požymių deriniu.

Tame pačiame tyrime autoriai įvertino GIST dvigubo padidėjimo intervalus. Imtis buvo nedidelė, n = 7. Vieno didelės rizikos GIST dvigubo padidėjimo intervalas buvo 9,3 mėn., o šešių mažos ir labai mažos rizikos GIST – vidutiniškai 18,7 mėn. Autorių viena iš rekomendacijų buvo ta, kad diagnozavus mažą PD kontrolinė EUS turėtų būtų atliekama ne vėliau nei po 1 metų.

Kito retrospektyviojo tyrimo tikslas buvo patvirtinti naujos vertinimo balų sistemos naudą skrandžio PD diferencinei diagnostikai (56). Šiame tyrime buvo įvertinti keturi endoskopiniai ir EUS PD požymiai (lokalizacija,

kokiame sienelės sluoksnyje PD buvo, echogeniškumas ir forma). Visų pirma, skaitant šio tyrimo statistinių metodų pritaikymą, kyla abejonių, ar gauti rezultatai yra teisingi. Nenurodyta, ar kiekybiniai kintamieji pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį. EUS diagnostinės vertės jautrumas, specifiškumas, PPV ir NPV, diferencijuojant skirtingų tipų poepitelinius darinius, buvo apskaičiuoti naudojant McNemar kriterijų. Šis kriterijus taikomas netinkamai. Balų intervalai nustatyti GIST, lejomiomų ir lipomų grupėse, buvo be statistinio reikšmingumo. Dėl to autorių pateiktos PD vertinimo balų sistemos pritaikomumas abejotinas. Tačiau tyrimo rezultatuose paskelbti kiti naudingi PD endoskopinių ir EUS požymių skirtumai. Visų pirma, autorių atliktame tyrime skrandžio PD imtis buvo gana didelė, $n = 226$. Visi jie buvo histologiškai patvirtinti. Dažniausiai diagnozuoti trijų etiologijų PD: GIST (30,5 proc.; $n = 69$), ectopinė kasa (30,1 proc.; $n = 68$) ir lejomiomos (15,5 proc.; $n = 35$). Dauguma GIST (79,7 proc.; $n = 56$) buvo aptikti skrandžio dugne ir kūne, rečiau – skrandžio urve (18,9 proc.; $n = 13$) ir vienas atvejis – skrandžio kardiijoje (1,4 proc.; $n = 1$). Priešingai, daugelis lejomiomų buvo skrandžio kardiijoje (80 proc.; $n = 28$), rečiau – kitose skrandžio vietose: dugne (2,9 proc.; $n = 1$), kūne (14,2 proc.; $n = 5$), urve (2,9 proc.; $n = 1$). Didžioji dalis ectopinės kasos atvejų buvo skrandžio urve (88,2 proc.; $n = 60$) ir kūne (11,8 proc.; $n = 8$). Autorių duomenimis, GIST dažniausiai buvo apvalios ir netaisyklingos formos, ectopinė kasa ir lipomos – ovalios, o lejomiomos – netaisyklingos formos. GIST dažniausiai buvo kilę tikrajame raumeniniame sluoksnyje (77,3 proc.; $n = 51$), rečiau – gleivinės raumeniniame sluoksnyje (9,1 proc.; $n = 6$) ir pogleiviniame (13,6 proc.; $n = 9$). Lejomiomos vienodai dažnai buvo kilusios gleivinės raumeniniame sluoksnyje (44,8 proc.; $n = 13$) ir tikrajame raumeniniame sluoksnyje (48,3 proc.; $n = 14$) ir labai retai – pogleiviniame (6,9 proc.; $n = 2$). Mūsų duomenimis, GIST forma dažniausiai yra apvali arba ovali, o lejomiomų – dažniausiai ovali ir nebuvo nė vienos apvalios formos. Skrandžio kardiijos srityje nebuvo diagnozuotas nė vienas GIST. Skrandžio subkardiijoje diagnozuota ir GIST, ir lejomiomų.

Skrandžio PD klinikiniai, endoskopiniai ir EUS skirtumai įvertinti Schulz ir bendraautorių tyrime (85). Tyrimo imtį sudarė 55 skrandžio PD: GIST sudarė 38,1 proc. ($n = 21$), lejomiomos – 23,6 proc. ($n = 13$), ectopinės kasos atvejai – 21,8 proc. ($n = 12$), lipomos – 9 proc. ($n = 5$), švanomos – 3,6 proc. ($n = 2$) ir neigiamos imunohistochemijos mezenchiminiai dariniai – 3,6 proc. ($n = 2$). Skrandžio kardiijoje nebuvo nė vieno GIST atvejo. Šioje vietoje buvo diagnozuotos beveik visos lejomiomos (84 proc.; $n = 11$). Skrandžio kūne ir urve buvo tik po vieną lejomiomos atvejį. Ectopinės kasos beveik visi atvejai buvo skrandžio urve (91 proc.; $n = 11$). GIST didesnę tikimybę lėmė:

dydis ≥ 21 mm (OR 7,15; 95 proc. CI), lokalizacija ketvirtame sienelės sluoksnyje (OR 18,8; 95 proc. CI), teigiamas doplerio signalas (OR 9; 95 proc. CI), nelygus išorinis kontūras (OR 7,75; 95 proc. CI). Lejomios rečiau pasitaikė moterims ($p = 0,023$). Amžius kaip prognostinis veiksnys buvo nustatytas tik GIST ir ektopinei kasai. GIST dažniau buvo vyresniems nei 57,5 metų (OR, 8,9; 95 proc., 7,6–10,2; $p = 0,00001$). Mūsų duomenimis, lyties pasiskirstymo dažnis tarp GIST ir lejomiomų grupių nesiskyrė. GIST dažniau buvo diagnozuoti vyresnio amžiaus pacientams ($64,83 \pm 9,52$), palyginti su lejomiomų grupės pacientais ($53,73 \pm 12,6$; $p = 0,014$). Autorių duomenimis, po daugianarės logistinės regresijos paaiškėjo, kad PD lokalizacija skrandžio kardiijoje, lokalizacija kitame nei ketvirtas skrandžio sienelės sluoksnyje ir dydis < 20 mm reikšmingai paneigė GIST tikimybę: AUC 0,955 (95 proc. CI: 0,88–1,00) ir su atitinkamu jautrumu, specifiškumu, NPV ir PPV – 100 proc., 90,9 proc., 100 proc., 97 proc. Gauti rezultatai nesutampa su mūsų duomenimis. Visų pirma PD dydis nėra tas veiksnys, kuris padėtų diferencijuoti GIST ir lejomias. Antra, GIST ir lejomios buvo randami ketvirtame sienelės sluoksnyje, dėl to šis EUS požymis negali būti taikomas GIST prognozuoti. Tyrimas turėjo trūkumų: jis buvo retrospektyvus, EUS tyrimas atliktas keturių gydytojų, galėjo būti PD vertinimo variacijų. Skirtingas ir histologinis PD verifikavimas. Mūsų tyrime EUS buvo atlikta vieno gydytojo perspektyviai, visiems PD buvo taikytas vienodas biopsijos metodas – endoskopu kontroliuojama gilioji biopsija, o šiame tyrime dažniausiai naudotas EUS-FNA ir tik vienu atveju endoskopu kontroliuojama biopsija.

Bendras EUS diagnostinis tikslumas diagnozuojant PD buvo nustatytas 66,7 proc. (88). Skirtingoms PD grupėms šis tikslumas skyrėsi: GIST 77,1 proc., neuroendokriniams navikams 50 proc., ektopinei kasai 50 proc., lejomiomoms 25 proc. ir uždegiminiams fibroidiniams polipams 100 proc. Tyrimo imtį sudarė 99 skrandžio PD. Dažniausios etiologijos buvo šios: GIST (43,4 proc.; $n = 43$), uždegiminiai fibroidiniai polipai (13,1 proc.; $n = 13$), švanomos (10,1 proc.; $n = 10$), neuroendokrininiai navikai (9,1 proc.; $n = 9$), ektopinės kasos atvejai (8,1 proc.; $n = 8$), lejomios (7,1 proc.; $n = 7$). Jų vidutinis dydis buvo $20 \pm 12,7$ mm. PD lokalizacija, dydis ir lokalizacija skrandžio sienelės sluoksnyje (III ar IV) neturėjo reikšmingos įtakos EUS diagnostiniam tikslumui. Lejomiomų imtis šioje analizėje buvo nedidelė – 7,1 proc. ($n = 7$). Tik dviem lejomiomų atvejais preliminari EUS išvada sutapo su galutine diagnoze. Dažniausiai lejomios klaidingai vertintos kaip GIST. Mūsų tyrimo imtyje dažniausiai buvo diagnozuotos lejomios ir GIST. Dėl to galėjome tiksliau įvertinti šių PD endoskopinius

ir EUS skirtumus. Autorių tyrimas turėjo trūkumų. Visų pirma jis buvo retrospektyvus, EUS tyrimas atliktas ne vienu metodu, t. y. mažais ultragarsiniais davikliais ir radialiniu endosonoskopu, galėjo būti PD įvertinimo skirtumų tarp tyrimo atlikėjų. Šių trūkumų mūsų atliktame tyrime nebuvo.

EUS bendras diagnostinis tikslumas mažų PD, vidutinio 9 mm dydžio (6–18 mm), buvo 49 proc. (91). Stemplės, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos PD diagnostinis tikslumas buvo atitinkamai 20 proc., 56 proc., 40 proc. Šiame tyrime GIST ir lejomiomų imtis buvo labai maža – atitinkamai vienas ir šeši atvejai. Tik vienas lejomios atvejis buvo teisingai nustatytas atliekant EUS. Tyrimo imtį sudarė viršutinės virškinimo trakto dalies 37 PD. Beveik visi PD buvo kilę iš trečio sienelės sluoksnio ir tik vienas – iš ketvirto. Po histologinio ištyrimo keliais atvejais išaiškėjo jų epitelinė kilmė. Šio tyrimo imties savybės nėra pakankamos, kad būtų įvertintas tikslus EUS efektyvumas diagnozuojant PD. Visų pirma, statistinis duomenų apdorojimas prastas, neaišku, ar EUS diagnostikos tikslumas buvo reikšmingas, remiantis kokiais požymiais buvo nustatytos preliminarios PD diagnozės, lejomiomų ir GIST imtis buvo labai maža.

Endoskopijos ir EUS tyrimų tikslumas diagnozuojant PD įvertintas perspektyviajame tyrime (3). Preliminari EUS nustatyta PD diagnozė su histologine sutapo 43 proc. (10 iš 23). EUS nustatyta GIST diagnozė su histologine sutapo 30 proc. (n = 3) atvejų. Klaidingos diagnozės atliekant EUS nustatytos 13 atvejų: stemplėje du klaidingi GIST atvejai, skrandyje penki klaidingi GIST ir trys neuroendokrininių navikų atvejai, dvylikapirštėje žarnoje du klaidingi neuroendokrininių navikų atvejai ir viena cista.

Nedidelis EUS tikslumas diagnozuojant mažus skrandžio PD nustatytas ir kitame retrospektyviajame tyrime (90). Jis buvo 45,5 proc. (10/22). Šio tyrimo trūkumai buvo tie, kad beveik visi PD buvo kilę iš antro ir trečio skrandžio sienelės sluoksnių, nebuvo nė vieno GIST atvejo ir tik du lejomiomų atvejai. Esama imtis labiau parodė EUS tikslumą diagnozuojant gerybinius PD (66,7 proc.), o ne piktybinius PD (30,8 proc.). Piktybinių PD diagnostinis tikslumas buvo mažas ir dėl to, kad šio tipo PD buvo labai nedaug (n = 4).

Tik stemplės PD retrospektyvioji analizė (14) parodė, kad EUS tikslumas diagnozuojant lejomioas buvo toks: PPV – 68 proc. ir NPV – 100 proc. Iš pateiktų rezultatų neaišku, ar jis pasiektas tik atlikus EUS tyrimą ar po FNA. Įdomus tas faktas, kad stemplėje buvo diagnozuota 11 proc. (n = 12) GIST atvejų. Mūsų tyrimo imtyje tokių atvejų nebuvo. GIST diagnozė galėjo būti nustatyta klaidingai, nes retrospektyviojo tyrimo laikotarpis apėmė nuo 1992

m. iki 2017 m., kai dar nebuvo galimybės atlikti tikslaus šio naviko imunohistocheminio ištyrimo. Lejomiosos, kurių vidutinis dydis buvo 17,9 mm (8–40 mm), per stebėjimo laikotarpį atliekant EUS nepadidėjo. Tyrimo metodikoje nenurodyta, kokiais EUS požymiais remiantis buvo diferencijuojami PD. Mažo dydžio stemplės lejomiosos per EUS stebėjimo laikotarpį nepadidėjo.

GIST, lejomiomų ir švanomų diagnostika įvertinta remiantis standartizuotomis EUS nuotraukų echogeniškumo (T_{mean}) ir echogeniškumo homogeniškumo (T_{SD}) skaitinėmis reikšmėmis (93). T_{mean} ir T_{SD} reikšmės buvo didesnės GIST grupėje nei lejomiomų ar švanomų ($p < 0,001$), tačiau jos nesiskyrė tarp lejomiomų ir švanomų ar lyginant labai mažos ir mažos piktybinės elgsenos GIST su vidutinės ir didelės rizikos GIST. Kritinės T_{mean} ir T_{SD} reikšmės buvo 65 ir 75, jos leido GIST diferencijuoti nuo lejomiomų ir švanomų su geriausiu jautrumu ir specifiškumu. Esant nors vienam šios reikšmės padidėjimui, GIST tikimybė buvo su 94 proc. jautrumu, 80 proc. specifiškumu, 94 proc. PPV, 80 proc. NPV ir 90,8 proc. tikslumu. Tyrimas turėjo šiuos trūkumus: jis buvo retrospektyvusis; nors ir buvo atliktas PD EUS nuotraukų standartizavimas, tai vis tiek galėjo daryti įtaką rezultatų tikslumui; lejomiomų ir švanomų imtis buvo nedidelė.

Apibendrinant literatūros šaltinius ir mūsų tyrimo rezultatus pasakytina, kad EUS tyrimo tikslumas diagnozuojant PD nėra pakankamai geras. GIST buvo viena dažniausių PD etiologijų. Daugelis tyrimų buvo retrospektyvieji. PD imtys skyrėsi savo dydžiu. PD dydžiai skirtingose studijose taip pat varijavo. Iš kai kurių studijų liko neaišku, kokiais endoskopiniais ir EUS kriterijais buvo suformuotos preliminarios PD išvados. Tik viename tyrime buvo pateikta PD vertinimo balų sistema. Ji buvo paremta keturiais PD požymiais – lokalizacija, forma, kilmės sluoksniu sienelėje ir echogeniškumu. Lejomiomai suminis balų skaičius buvo nustatytas 0–1, GIST – 2–3, ektopinei kasai – 4–6, lipomai – 7–8. Šiame tyrime taikyti statistiniai metodai verčia abejoti rezultatų tikslumu. Daugelio kitų tyrimų ir mūsų rezultatai parodė, kad vyraujanti, histologiškai patvirtinta PD etiologija buvo GIST. EUS jie buvo hipoechogeniški, dažniausiai lokalizavosi ketvirtame sienelės sluoksnyje. Panašiomis savybėmis pasižymėjo ir kiti PD – lejomioji, ektopinė kasa, uždegiminis fibroidinis polipas, švanoma ir kiti retesni PD. Dėl to diferencinė hipoechogeniško PD diagnostika yra sudėtingesnė. Mūsų atliktas tyrimas iš dalies buvo perspektyvusis. GIST ir lejomiomų balų vertinimo lentelė sudaryta retrospektyviai pagal gautus tyrimo rezultatus. Vidutinis bendras balų skaičius GIST grupėje buvo didesnis nei lejomiomų grupėje – atitinkamai $3,25 \pm 1,71$ ir $0,53 \pm 0,83$ ($p < 0,0001$). Padidėjimas vienu balu GIST šansų santykį padidindavo 5,87

karto (95 proc. CI: 1,63–21,11) ($p = 0,007$). Bendras vidutinis balų skaičius pasižymėjo labai gera prognostine verte diferencijuojant GIST nuo lejomiomų: plotas po ROC kreive buvo 0,942 (95 proc. CI: 0,858–1,000). Gauta kritinė suminė reikšmė diagnozuojant GIST buvo 1,5 (jautrumas 83,3 proc. ir specifiskumas 93,3 proc.). Šis GIST prognozavimo modelis yra lengvai pritaikomas praktikiniam darbe, vertinimo lentelėje yra aiškiai nurodyti endoskopiniai ir EUS požymiai, kuriuos reikia įvertinti balais. Nepaisant to, ši vertinimo sistema turi ir trūkumų. PD biopsija ir patologinis ištyrimas išlieka aukso vertės standartu diagnozuojant šią patologiją.

5.3. Poepitelinų darinių biopsija

ESGE paskelbtose EUS kontroliuojamų PD biopsijų gairėse nurodomos tam tikros rekomendacijos (5). Diagnozavus PD turi būti atliekama jo biopsija „kašnio iš kašnio“ (angl. *bite-on-bite*) būdu. Jei PD diagnozė po biopsijos šiuo metodu lieka neaiški, EUS kontroliuojama PD biopsija atliekama šiais atvejais: 1) $PD \geq 2$ cm, planuojamas ilgalaikis stebėjimas, darinys hipoechogeniškas, besimptomis, yra skrandyje ar gastroezofaginėje jungtyje; 2) įtariamą pažengęs GIST ir planuojamas specifinis medikamentinis gydymas; 3) PD diferencijuotinas nuo karcinomos, neuroendokrininio naviko, limfomos ar intramuralinės metastazės. ESGE sutarime taip pat teigiama, kad PD biopsija gali būti atliekama ir kitais biopsijos metodais, kurių pasirinkimą lemia konkretaus centro patirtis.

ESGE gairėse PD biopsija nėra būtina esant šioms klinikinėms situacijoms: 1) PD yra simptominis ir operacinis gydymas būtinas; 2) $PD < 2$ cm, yra stemplėje ir skrandyje; 3) atlikus EUS PD turi patognomoninių lipomos ir duplikacinės cistos požymių; 4) susidarius stemplės poepitelinei cistai; 5) paciento negalime gydyti dėl blogos sveikatos būklės.

Europos medicinos onkologų rekomendacijose (ESMO) nurodoma, kad viršutinės virškinimo trakto dalies $PD \geq 20$ mm būtina gydyti atliekant biopsiją ar šalinimą, diagnostiniu ar gydomuoju tikslu (87), motyvuojant tuo, kad jei tai GIST, yra didelė ligos progresavimo rizika. Tačiau jei viršutinės virškinimo trakto dalies $PD < 20$ mm ir etiologija nėra aiški, rekomenduojama tik stebėti atliekant EUS. Gydymas taikytinas, jei PD pradeda didėti ar tampa simptominis. Koks turėtų būti kontrolės EUS metodu dažnis, nėra aišku. Sutarime nurodoma, kad pradžioje jis turėtų būti dažnesnis, kas 3 mėn., ir jei PD nedidėja, kontrolės intervalus galima ilginti. Taip pat diskutuojama ir tai, kad atsižvelgiant į paciento nuomonę, jo bendrą sveikatos būklę svarstyti PD biopsija ar gydymas ir $PD < 20$ mm.

Šių sutarimų (ESGE ir ESMO) trūkumas yra tas, kad rekomendacijos buvo suformuotos remiantis mažo įrodymo lygio duomenimis. Atsižvelgiant į šiuos sutarimus ir praktine prasme, kritinis PD dydis yra 20 mm. Tai labai svarbus kriterijus apsisprendžiant dėl gydymo. Nėra aiškių, moksliskai pagrįstų sprendimų, kaip reikėtų elgtis esant 10–20 mm dydžio PD. Vadovaujantis sutarimais, jei didesnius nei 20 mm PD galima gydyti ir be priešoperacinės biopsijos. Tačiau tai nėra visapusiškai teisinga rekomendacija, ypač jei diagnostika apsiriboja EUS tyrimu. Regis, nepakanka atlikti tik šį tyrimą ir taikyti gydymą (137). Šio tyrimo rezultatai parodė, kad 42,9 proc. (n = 12) atvejų, atlikus tik EUS tyrimą ir pritaikius > 20 mm PD gydymą, paaiškėjo, kad tie dariniai buvo gerybiniai ir jų šalinti nereikėjo. Tačiau pacientams, kuriems, be EUS tyrimo, buvo atlikta ir gilioji biopsija, po jos 35 proc. (n = 14) pasikeitė gydymo planas (13 atvejų nereikėjo taikyti operacinio gydymo). Dažniausiai PD preliminari diagnozė, nustatyta EUS tyrimu, buvo neteisinga diferencijuojant GIST nuo lejomios ar ektopinės kasos. Tyrimo metodikoje nenurodyta, kokiais kriterijais tik EUS grupėje buvo nustatytos preliminarios PD diagnozės. Atsižvelgiant į šio tyrimo rezultatus, priešoperacinė > 20 mm PD biopsija turėtų būti individualizuota. Įdiegus aiškius PD EUS diagnostinius kriterijus, šio tyrimo rezultatai turėtų būti pakartotinai įvertinti kitame perspektyviajame tyrime, ypač kreipiant dėmesį į atvejus, kai po EUS tyrimo iš karto yra rekomenduojamas gydymas.

Literatūros šaltiniuose biopsijos „kąsnio iš kąsnio“ (angl. *bite-on-bite*) metodu diagnostinis tikslumas siekė apie 62 proc. (17–94 proc.) (122–130). EUS kontroliuojamos PD biopsijos buvo informatyvios 60 proc. (95 proc. CI: 55–65) (131). Giliųjų biopsijų diagnostinis tikslumas siekė 83,3–100 proc. (132–140). Remiantis mūsų retrospektyviojo tyrimo rezultatais, endoskopijos metu atliktos įprastos biopsijos „kąsnio iš kąsnio“ metodu buvo informatyvios tik 12,8 proc., dvi EUS kontroliuojamos biopsijos buvo neinformatyvios ir dvi giliosios biopsijos iš trijų buvo informatyvios. Atsižvelgiant į tai, prieš atliekant mūsų tyrimą ir buvo suformuluotas vienas iš uždavinių – pagerinti PD giliųjų audinių biopsijos tikslumą. Mūsų metodika atliktos PD giliosios biopsijos buvo diagnostinės 35 iš 45 (77,8 proc.; 95 proc. CI: 62,9–88,8). Blogesnius rezultatus galėjo lemti mūsų PD imties savybės. GB buvo taikyta endofitinės ir egzofitinės formos PD. Tyrimo pradžioje GB buvo atliekama dviejų tyrėjų. Diagnostinį efektyvumą galėjo lemti biopsijos atlikimo mokymosi kreivė. Paskaičiavus diagnostinį tikslumą tik ryškiai išsigaubiančios (endofitinės) formos poepiteliniams dariniams, GB buvo diagnostinė 27 iš 29 atvejų (93,1 proc.; 95 proc. CI: 77,2–99,1).

Literatūros duomenimis, giliosios biopsijos diagnostinis tikslumas nustatant PD buvo pasiektas 87,5 proc. (95 proc. CI: 71–96,5) (28/32) (132). Šio tyrimo metodika buvo kitokia nei mūsų tyrimo. Visų pirma PD endosonoskopinis vaizdas ištirtas mažais ultragarsiniais davikliais, o gilioji biopsija atlikta kontroliuojant procedūrą endoskopu. Diaterminės kilpos galiuku padaryta PD dengiančių sluoksnių koaguliacija, suformuotas kanalas, pro kurį imta biopsinė medžiaga iš PD. Biopatai pro sudarytą kanalą buvo imami akluoju būdu, t. y. tiesiogiai nematant PD paviršiaus. Vidutiniškai iš kiekvieno PD biopatai buvo imami 5 kartus. Biopsinės žnyplės nebuvo traukiamos pro endoskopo kanalą, o ištraukiamos su visu endoskopu, siekiant išvengti biopsinės medžiagos praradimo. Neaiški tokios technikos nauda. Tai gali tik pailginti procedūros laiką. Vidutinis biopsinės medžiagos kiekis buvo apie 4 mm. Visos procedūros buvo atliktos ambulatoriškai. Sunkių komplikacijų (perforacijos ar stipraus arterinio kraujavimo) nepasitaikė. Tik dviem atvejais (6 proc.) po GB buvo neintensyvus kraujavimas ir jis sustabdytas endoskopiniais metodais. Tyrimo trūkumai: a. retrospektyvusis; b. maža imtis; c. mažas GIST skaičius; d. neaišku, ar pakako biopsinės medžiagos, kad būtų gauta 50 DPRL ir nustatyta GIST piktybinės elgsenos rizika; e. tyrimas atliktas vieno tyrėjo, todėl neaišku, koks būtų diagnostinis tikslumas ir komplikacijų dažnis atliekant GB gydytojui, kuris neturi tokios patirties. Mūsų atliktas tyrimas buvo perspektyvusis. PD vizualizavimas atliktas radialiniu ir linijiniu endosonoskopais. PD dengiantys sienelės sluoksniai buvo įpjauti elektrochirurginiais peiliais. Tyrimo imtis buvo didesnė ($n = 45$), didesnis GIST skaičius ($n = 12$). Gilioji biopsija buvo diagnostinė 35 iš 45 atvejų (77,8 proc.; 95 proc. CI: 62,9–88,8). Apskaičiavus diagnostinį tikslumą tik ryškiai išsigaubiančios (endofitinės) formos dariniams, GB buvo diagnostinė 27 iš 29 atvejų (93,1 proc.; 95 proc. CI: 77,2–99,1). Mūsų tyrime GB buvo atlikta endofitinės ir egzofitinės formos poepiteliniams dariniams. Įvertinome GB diagnostinius ir nediagnostinius veiksnius. Ryškiai išsigaubianti į spindį PD forma (endofitinė), didesnis biopatų kiekis ($6,85 \pm 1,42$) ir ilgesnis suminis biopatų ilgis ($19,76 \pm 7,58$ mm) reikšmingai lėmė diagnostinį GB efektyvumą ($p = 0,002$; $p = 0,045$; $p = 0,032$). Daugeliu atveju, atlikus PD dengiančių sluoksnių įpjovimą ir atidalijimą, buvo galima pamatyti PD, įvertinti jo spalvą ir tiksliau paimti biopatą kontroliuojant procedūrą endoskopu (ne akluoju būdu). Lejomimos po giliosios biopsijos dažniausiai buvo baltos spalvos, GIST rausvos, pilkšvos arba neaiškios, o lipomos visai atvejais gelsvos spalvos ($p = 0,000$). Mūsų tyrime buvo įvertinta, ar po GB pakako biopsinės medžiagos nustatyti priešoperacinę GIST piktybinės elgsenos riziką. Daugeliu atveju tai atlikti

nepavyko ir tik 4 iš 12 GB atvejų patologinio ištyrimo metu buvo gauta 50 DPRL ir įvertintas tikslus mitozijų skaičius. Kitais 8 atvejais tai padaryti nepavyko. Po GB nesunkių komplikacijų (neintensyvus kraujavimas biopsijos metu) buvo 57,8 proc. (n = 26) atvejų, o sunkių komplikacijų (intensyvus kraujavimas ir perforacija) pasireiškė 11,1 proc. (n = 5): intensyvus kraujavimas 8,9 proc. (n = 4) ir perforacija 2,2 proc. (n = 1). Autorių duomenimis, jų imtyje po GB pastebėti tik neintensyvaus kraujavimo atvejai (6 proc.; n = 2). Jie visas procedūras atliko ambulatorinėmis sąlygomis, o mūsų tyrime GB atliktos stacionare. Įvertinta vėlyvųjų komplikacijų rizika po 24 val. atliekant endoskopinę kontrolę ir po 7 dienų įvertinant klinikinius kraujavimo ir virškinimo traktą požymius. Beveik visais atvejais kraujavimo požymių ar kitų nusiskundimų tiek ankstyvuojų (24 val.), tiek vėlyvuojų periodu (7 d.) nebuvo nustatyta, tik lejomiomų grupėje 13,3 proc. (n = 2) atvejų buvo nustatyti kliniškai nereikšmingi buvusio neintensyvaus kraujavimo požymiai (nešviežias krešulys biopsijos vietoje). Atsižvelgiant į didesnę GB komplikacijų dažnį procedūros metu, tam, rekomenduotina GB atlikti stacionaro sąlygomis, kad būtų užtikrintas paciento saugumas.

SINK (angl. *Single-incision needle-knife*) biopsijos metodu adatinio papildomu atliekamas PD dengiančių sluoksnių įpjovimas vienu išilginiu pjūviu ir paskesnės biopsijos, kontroliuojamos endoskopu (133). Biopsijos buvo informatyvios 86 proc. (42 iš 50). Mūsų giliosios biopsijos metodo diagnostinis tikslumas 35 iš 45 (77,8 proc.; 95 proc. CI: 62,9–88,8). Gilioji biopsija buvo atlikta įvairaus dydžio PD (ir mažesniems nei 10 mm), endofitinės ir egzofitinės formos PD. GB diagnostinis tikslumas tik endofitinės formos PD buvo 27 iš 29 (93,1 proc.; 95 proc. CI: 77,2–99,1). Skirtingai nei kitų autorių tyrime, atlikdami GB biopsiją mes ant endoskopo distalinio galo uždėdavome diagnostinį antgalį siekdami, kad būtų stabilizuota PD lokalizacija ir būtų patogiau atlikti dengiančių sluoksnių įpjovimą ir biopsiją. Mes nustatėme, kad biopsijų kiekis $6,85 \pm 1,42$ ir ilgesnis suminis bendras biopstatų ilgis $19,76 \pm 7,58$ mm lėmė diagnostinį GB efektyvumą ($p = 0,045$; $p = 0,032$). GB tikslumą lėmė ir endofitinė PD forma ($p = 0,002$). PD dengiančių sluoksnių įpjovimui naudojome elektrochirurginius ESD peilius. Šiame GB etape buvo siekiama įpjaunant apnuoginti PD paviršių, įvertinti jo spalvą ir tiksliau paimti biopstatus. PD paviršiaus vizualizavimas po GB neturėjo reikšmingos įtakos tam, ar biopsija bus informatyvi, ar ne ($p = 0,15$), tačiau diagnostinėje GB grupėje PD spalva po įpjovimo reikšmingai skyrėsi tarp GIST, lejomiomų ir kitos etiologijos PD (0,000). Skirtingas buvo ir komplikacijų dažnis. Autorių duomenimis, nestiprus kraujavimas po PD dengiančių sienelės sluoksnių

įpjovimo buvo beveik visais atvejais, jis sėkmingai sustabdytas spaustukais (45/49). Keturiais atvejais (8 proc.) atliekant hemostazę spaustukais kraujavimas išliko ir reikėjo imtis kitų endoskopinių kraujavimo stabdymo metodų (injekcinė hemostazė adrenalinu ir/arba koaguliacija bipoliaru). Mūsų duomenimis, neintensyvus kraujavimas biopsijos metu buvo 57,8 proc. (n = 26) atvejų ir jis sustojo savaime, o sunkių komplikacijų (intensyvus kraujavimas ir perforacija) pasireiškė 11,1 proc. (n = 5): intensyvus kraujavimas 8,9 proc. (n = 4) ir perforacija 2,2 proc. (n = 1). Autorių duomenimis, po SINK beveik visais atvejais buvo reikalingas kraujavimo stabdymas spaustukais, mūsų atveju tai daryti reikėjo tik esant intensyviai kraujavimui (8,9 proc.). Mūsų metodika atlikta GB buvo mažesnėmis sąnaudomis. Perforacija įvyko atliekant GB egzofitinės formos PD. Skirtingai nei autorių, mūsų tyrime pacientai buvo hospitalizuoti, vykdytas aktyvus stebėjimas po procedūros, kitos dienos ryte atlikta endoskopinė kontrolė. Praėjus 7 dienoms po procedūros buvo susisiekiama telefonu su pacientu, įvertinamas vėlyvųjų komplikacijų pasireiškimas. Autorių duomenimis, 91 proc. (40 iš 44 atvejų) biopsinės medžiagos pakako, kad būtų atlikti imunohistocheminiai tyrimai. PD nepašalinti, nebuvo pooperacinės medžiagos – auksinio standarto, kad būtų galima palyginti su GB išvadomis. Nebuvo įvertintas GIST mitozinis aktyvumas ir ar pakako 50 DPRL jam nustatyti. Mūsų tyrime tai atlikti pavyko. GB būdu gautos biopsinės medžiagos daugeliu atvejų nepakako, kad būtų pasiektas šis tikslas.

Giliosios biopsijos SINK metodu efektyvumas PD ištyrimui buvo įvertintas kitame retrospektyviajame tyrime (134). Autoriai vieni iš pirmųjų siekė rasti kitą galimą biopsijos būdą, kuris padėtų tiksliau nustatyti PD etiologiją. Jų imtis buvo nedidelė – 14 PD. SINK biopsija buvo informatyvi 92,8 proc. (13 iš 14). Diagnozuoti 7 GIST. Penkiais atvejais iš 7 (71,4 proc.) biopsinės medžiagos pakako, kad būtų įvertintas GIST mitozinis aktyvumas 50 DPRL. GIST vidutinis dydis buvo 32 ± 11 mm. Biopsijos buvo atliktos adatinu sfinkterotomu, kontroliuojant procedūrą linijinio endoskopo vaizdu. Mūsų atliktame tyrime PD imtis buvo daug didesnė (n = 45). Galėjome tiksliau įvertinti GB diagnostinį efektyvumą lemiančius veiksnius. GIST skaičius taip pat buvo didesnis (n = 12). Skirtingai nei autorių duomenimis, daugeliu GIST atvejų po GB gautos medžiagos nepakako, kad būtų nustatytas mitozinis aktyvumas 50 DPRL (33 proc. atvejų, 4 iš 12). Tai galėjo lemti mažesnis GIST dydis ($26,3 \pm 12,3$ mm), kietesnė jų struktūra. Mūsų tyrime buvo atlikta endoskopu kontroliuojama GB, naudojant elektrochirurginius peilius, kuriais pjaunant PD dengiančius sluoksnius buvo siekiama pamatyti jų paviršių ir įvertinti spalvą. Pagal šį požymį buvo

galima reikšmingai diferencijuoti GIST, lejomomas ir kitos etiologijos PD. Komplikacijų ankstyvuojū (po 24 val.) ir vėlyvuojū laikotarpiu (iki 7 d.) nebuvo nustatyta. Autoriai su pacientu po procedūros buvo susisiekę telefonu tik per 24–48 val. ir nebuvo įvertintas GB komplikacijų dažnis vėlyvesniu laikotarpiu.

MIAB (angl. *Mucosal-incision assisted biopsy*) – dar vienas giliesios biopsijos metodas PD diagnozuoti (135). Šis GB metodas panašus į mūsų tyrime naudotą PD diagnostikos metodą. Tačiau yra ir skirtumų. Prieš PD dengiančių sluoksnių įpjovimą mes neatlikome prevencinės hemostazės adrenalino tirpalu. Vertinome, kad tai galėtų sunkti PD ribų vizualizavimą, ypač tais atvejais, kai darinys egzofitinės formos. GB efektyvumas buvo vertintas ne tik skrandžio, bet ir stemplės, dvylikapirštės žarnos PD diagnostikai. Imtis buvo didesnė – 45 PD, kurie buvo įvairaus dydžio (ir < 10 mm), endofitinės ir egzofitinės formos. Po GB susidaręs defektas ne visais atvejais buvo suglaudžiamas spaustukais. Aiškiai nustatėme, kokį biopstatų skaičių ($6,85 \pm 1,4$) reikia imti, kad GB būtų informatyvi. Autorių duomenimis, MIAB biopsija buvo informatyvi 85,2 proc. (23 iš 27) atvejų. Mūsų darbe GB diagnostinis tikslumas buvo mažesnis: 35 iš 45 (77,8 proc.; 95 proc. CI: 62,9–88,8). Tai lėmė, kad mūsų tyrimo imtyje egzofitinės formos PD skaičius buvo didesnis ($n = 16$, iš jų 8 atvejais biopsija buvo nedidagnostinė) nei autorių tyrime ($n = 3$). Mūsų tyrime buvo įvertinta, ar po GB pakako biopsinės medžiagos priešoperacinei GIST piktybinės elgsenos rizikai nustatyti. Daugeliu GIST atvejų po GB gautos medžiagos nepakako, kad būtų nustatytas mitozinis aktyvumas 50 DPRL (33 proc. atvejų, 4 iš 12). Skirtingai nei autoriai, mes tiksliai nustatėme ankstyvųjų ir vėlyvųjų komplikacijų riziką.

PD gilioji biopsija, atliekant darinį dengiančių sluoksnių endoskopinę submukozinę disekciją ir pašalinimą (GB-ESD), leido pasiekti gerų rezultatų (136). Visais 9 PD atvejais biopsijos buvo informatyvios – 100 proc. (9/9). Diagnozuoti 3 GIST atvejai ir biopsinės medžiagos pakako, kad būtų nustatyta jų piktybinės elgsenos rizika. Komplikacijų po biopsijos nebuvo. Tyrimo trūkumai: metodas pritaikytas mažai PD imčiams, po ESD susidariusi pogleivio fibrozė ateityje galėtų sunkinti tolesnę kontrolę ar endoskopinį PD šalinimą. Ar tikrai atliekant GB-ESD reikalingas toks platus (15 mm skersmens) PD dengiančio sluoksniu šalinimas? Remiantis mūsų rezultatais, PD paviršiaus apnuoginimas ir jo spalvos įvertinimas atliekant GB neturėjo reikšmingos įtakos diagnostiniam efektyvumui ($p = 0,15$). Mūsų GB metodo rezultatai įvertinti didesnėje PD imtyje ($n = 45$). Pasiektas GB diagnostinis tikslumas mažesnis – 77,8 proc. (95 proc., CI: 62,9–88,8). Įvertinome jį lemiančius veiksnius, galimas komplikacijas. Tai gali ateityje padėti

apsispręsti dėl tikslesnio ir saugesnio diagnostikos ar gydymo plano parinkimo individualiais atvejais. Pavyzdžiui, jei PD didelis (> 20 mm), yra egzofitinės formos, EUS tyrimo metu labiausiai tikėtina GIST diagnozė, naudingiau susilaikyti nuo GB, o rekomenduoti EUS-FNA/FNB ar gydymą. Jei PD < 10 mm ar 10–20 mm dydžio, endofitinės formos – galima tik endoskopinė ar EUS kontrolė, o jei pacientas atsisako ilgalaikio stebėjimo, atliekama GB, siekiant įvertinti PD piktybinio progresavimo riziką.

GB-ESD buvo diagnostinė 36 iš 40 atvejų (90 proc.; 95 proc. CI: 80,7–99) (137). Tai tik vienas iš tikslų, kuris buvo pasiektas šiame tyrime. Naudinga tai, kad buvo papildomai įvertinta giliaios biopsijos nauda apsisprendžiant dėl tolesnio PD gydymo būtinybės. Koks būtų nereikalingas, klaidingas PD operacinio gydymo dažnis, jei vienais atvejais po EUS būtų atlikta GB-ESD, o kitais atvejais po EUS iš karto PD būtų pašalintas chirurginiu būdu. Pirmu atveju GB išvados pakeitė gydymo planą 14 iš 40 atvejų (35 proc.; 95 proc. CI: 20–38,7). Po PD biopsijos 13 atvejų paaiškėjo gerybinė jų kilmė (lejomioma ir ektopinė kasa), dėl to buvo išvengta chirurginio gydymo, ir vienu atveju PD reikėjo pašalinti, nes po biopsijos paaiškėjo limfoepitelinės karcinomos diagnozė. Tačiau antroje grupėje gauti rezultatai parodė, kad 42,8 proc. (12 iš 28) chirurginis PD šalinimas buvo nereikalingas. Šioje imtyje visos preliminarios PD diagnozės, nustatytos atliekant EUS, buvo GIST ($n = 28$), kurios 12 atvejų buvo nustatytos klaidingai. Autoriai šiame tyrime neaptaria EUS tyrimu nustatytų klaidingų PD diagnozių. EUS buvo atliktos trijų gydytojų. Galėjo būti vertinimo skirtumų. Taikant paties tyrimo metodiką galėjo būti neišlaikytas šališkumas. GB-ESD grupėje EUS metu visos 7 preliminarios GIST diagnozės buvo nustatytos klaidingai. Chirurginio gydymo grupėje PD preliminarios diagnozės, nustatytos EUS metodu, buvo visos GIST (100 proc.; $n = 28$) ir 12 atvejų buvo jų hiperdiagnostika (8 atvejais PD buvo mišraus echogeniškumo). Įtraukimo kriterijai tarp grupių buvo skirtingi. EUS PD vertinimas nebuvo standartizuotas, ypač prognozuojat GIST tikimybę. Tarp grupių pastebėti reikšmingi PD EUS skirtumai: lokalizacijos sienelės sluoksnyje, echogeniškumo ($p = 0,024$; $p = 0,012$). Autorių pateikti rezultatai turėtų būti įvertinti pakartotinai. GB-ESD diagnostinis tikslumas yra neabejotinai didelis, o ar visais atvejais prieš apsisprendžiant dėl PD šalinimo reikia ją atlikti, nėra iki galo aišku, todėl reikia atlikti išsamesnius tyrimus.

Literatūros duomenimis, tiriami nauji giliaios biopsijos metodai virškinimo trakto navikų diferencinei diagnostikai. Vienas iš pavyzdžių – naujesnis EUS kontroliuojamas giliaios biopsijos metodas, kuris atliekamas specialiai tam pritaikyta vertikalia kilpa ir paskui pro padarytą iki naviko

kanalą imant biopatus (angl. *endoscopic ultrasound-guided cutting of holes and deep biopsy* – EUS-CHDB) (138). Nors metodas pasirodė labai tikslus, tačiau rezultatai gauti jį pritaikius tik penkiems GIST. Visais atvejais biopsijos buvo informatyvios. Reikalingas didesnės apimties tyrimas šiam GB metodui įvertinti.

Dar vieno EUS kontroliuojamo GB metodo rezultatai paskelbti kitame senesniame tyrime (139). Metodas pavadintas „rakto skylės“ (*keyhole biopsy*) vardu – EUS-KB. Tyrimas buvo labai mažos imties. Biopsijos metodas pritaikytas tik keturiems PD. Visais atvejais biopsijos buvo informatyvios. Diagnozuoti du GIST atvejai. Abiem pavyko nustatyti jų piktybinės elgsenos riziką įvertinus mitozinį aktyvumą. Neaišku, ar tokie pat geri rezultatai būtų pasiekti atliekant didesnės imties PD diagnostikos tyrimus, todėl šiandien dar reikia tolesnių tyrimų.

GB metodika ir rezultatai, paskelbti (140) tyrime, skiriasi nuo mūsų tyrimo. Mes atlikome ne tik skrandžio, bet ir stemplės bei dvylikapirštės žarnos poepitelinių darinių GB. Autoriai metodą pritaikė tik PD, didesniems nei 10 mm, o mes – ir mažesnio dydžio PD. Nustatėme, kokie veiksniai lėmė GB diagnostinį tikslumą: endofitinė forma, biopsijų kiekis ($6,85 \pm 1,42$) ir suminis biopsijų gabalėlių ilgis ($19,76 \pm 7,58$ mm). Keturiais iš 12 (33 proc.) GIST atvejų po GB gauto biopsinės medžiagos kiekio pakako, kad būtų nustatytas jų mitozinis indeksas 50 DPRL. Autorių tyrime to padaryti nepavyko nė vienu atveju.

5.4. Apibendrinimas

Retrospektyviuoju tyrimu atskleidėme PD diagnostikos probleminius klausimus. perspektyviuoju tyrimu pagerinome jų endoskopinę ir EUS diagnostiką. Įvertinome PD giliaios biopsijos diagnostinį efektyvumą ir jį lemiančius veiksnius. Remdamiesi mūsų rezultatais ir literatūros šaltiniais galime teigti, kad prie kai kurių atsakymų į klausimus, iškeltus rezultatų aptarimų skiltyje, priartėjome arčiau, kai kurie klausimai lieka diskutuoti, todėl ateityje tyrimus reikia tęsti. Mūsų GIST vertinimo lentelė yra tik pamatinis modelis, kurį reikia dar tobulinti ir validuoti kitais perspektyviaisiais tyrimais. Pažymėtina keletas mūsų tyrimo trūkumų. Kalbant apie GIST ir lejomiomų vertinimo lentelę, ji buvo įvertinta retrospektyviai. Imties skaičius galėtų būti didesnis, PD įvairovė taip pat didesnė. Neaišku, kaip pateikta vertinimo lentelė padėtų diferencijuoti kitos etiologijos hipoechogeniškus PD. Svarstytinas kitų endoskopinių ir EUS požymių įtraukimo klausimas. PD echogeniškumo vaizdą mes vertinome plika akimi, lygindami su sienelės tikrojo raumeninio sluoksnio

echogeniškumu. Ši metodikos dalis yra tobulintina įdiegiant PD echogeniškumo skaitines reikšmes. Tai pagerintų EUS tikslumą, būtų išvengta vertinimo nesutapimo atvejų tarp skirtingų tyrėjų. Vienas balas buvo priskirtas tik tiems požymiams, kurie buvo būdingi tik GIST. Hipoechogeniškų „izo“ buvo ir lejomiomų, ir GIST. Šiam požymiui vertinimo lentelėje mes priskyrimė 0. Ovalo formos PD mes taip pat priskyrimė 0. Abiem atvejais išlieka ir GIST, ir lejomios tikimybė. Taigi šiomis situacijomis yra galimi klaidingai teigiami ar neigiami atsakymai. Dėl to mes įtraukėme daugiau rodiklių, kad sumažintume tokių klaidų tikimybę. Pažymėtina ir tai, kad mūsų PD vidutinis dydis buvo $23,44 \pm 11,83$ mm ir vertinimo lentelė pritaikyta šio dydžio PD. Pats PD dydis yra labai stiprus prognostinis veiksnys. Mūsų sudaryta vertinimo lentelė labiau pritaikyta PD, kurių dydis nuo 10 mm iki 35 mm, ir pagrįsta GIST ir lejomiomų diferenciacija. Toliau tobulinant mūsų modelį, diskutuotina galimybė sudaryti atskiras vertinimo lenteles skirtingiems vyraujantiems hipoechogeniškiems PD. Žinoma, svarbiausias dėmesys liktų GIST prognozavimui. Tuomet, be dabar esamų vertinimo parametrų, galėtų būti įtraukti ir kiti požymiai – PD dydis, kontūro netolygumas, tam tikra echogeniškumo skaitinė reikšmė. PD diagnostika pagerėtų, jei būtų įtraukti ir kitų pažangesnių EUS vaizdinių metodų – EUS elastografijos, EUS su intraveniniu kontrastavimu ar EUS metu atliekamos konfokalinės lazerinės endomikroskopijos parametrai. Čia turėtų būti pasvertas kainos ir naudos santykis. Ar tikrai visais atvejais brangių metodų taikymas leis pasiekti geresnius rezultatus? Jei, pavyzdžiui, būtų priimtas sprendimas šalinti visus > 10 mm dydžio PD diagnostiniu / gydomuoju tikslu, pastangos gerinti PD diagnostiką vaizdinėmis diagnostinėmis priemonėmis prarastų prasmę. Tačiau šiandien esami PD diagnostikos ir gydymo algoritmai ar gairės pasižymi mažu įrodymo lygmeniu. Tokia gydymo taktika šalinti visus PD, didesnius nei 10 mm, nėra plačiai taikoma.

Tiriant PD yra svarbūs ir kiti radiologiniai diagnostikos metodai. GIST rizikos dydį metastazuoti į kitus organus lemia dydis, mitozijų kiekis ir lokalizacija. Ši rizika pradeda didėti esant GIST didesniems nei 20 mm, todėl šiais atvejais būtina atlikti ir KT tyrimą. Ar būtina šį tyrimą atlikti, jei PD dydžio intervalas nuo 10–20 cm, yra diskutuotina. Lokaliai PD įvertinimui galėtų visiškai tikti ir KT vietą užimti CH-EUS tyrimas. Tačiau dėl tolimojo plitimo KT išlieka pagrindiniu diagnostikos metodu.

Mūsų metodika atliktos PD giliosios biopsijos buvo informatyvios 35 iš 45 atvejų (77,8 proc.; 95 proc. CI: 62,9–88,8). Paskaičiavus diagnostinį tikslumą tik ryškiai išsigaubiančios (endofitinės) formos PD, giliosios biopsijos buvo informatyvios 27 iš 29 atvejų (93,1 proc.; 95 proc. CI: 77,2–

99,1). Pagrindinis veiksnys, lėmęs GB diagnostinį tikslumą, buvo endofitinė PD forma ($p = 0,002$). Mes nustatėme, kad biopsijų kiekis ($6,85 \pm 1,42$) ir ilgėsnis suminis bendras biopstatų ilgis ($19,76 \pm 7,58$ mm) lėmė diagnostinį GB efektyvumą ($p = 0,045$; $p = 0,032$). GIST dydis, nustatytas EUS tyrimu, reikšmingai nesiskyrė nuo dydžio, išmatuoto atliekant pašalinto darinio patloginį ištyrimą ($p = 0,257$). Visais informatyviais GB atvejais buvo galima atlikti imunohistocheminius tyrimus. Tačiau daugeliu GIST atvejų GB būdu gautos medžiagos nepakako, kad būtų nustatytas mitozinis aktyvumas 50 DPRL (pavyko 33 proc., arba 4 iš 12 atvejų). Dviem GIST atvejais po GB mitozinis aktyvumas po gydymo tirtuose GIST buvo didesnis. Vienu atveju (žr. **37 lentelę**, 8 atvejis) po biopsijos GIST buvo labai mažos piktybinės elgsenos rizikos, o po gydymo tapo didelės rizikos. Kitu atveju (žr. **37 lentelę**, 9 atvejis) 12 mm dydžio GIST rizika po biopsijos ir gydymo liko ta pati, tačiau po gydymo GIST mitozinis aktyvumas buvo nustatytas 15. Remiantis Miettinen ir Lasota (22) šios rizikos grupės GIST buvo diagnozuoti labai retai ir jų tiksliai piktybinės elgsenos rizika nėra iki galo aiški. Lyginant su kitų autorių rezultatais, GIST mitozinis aktyvumas buvo nustatytas rečiau. Tai galėjo lemti mažesnis GIST dydis, kietesnė GIST struktūra, biopsinių žnyplių tipai. Atlikdami biopsijas pastebėjome, kad maži GIST paprastai būna labai mobilūs, slankiojantys, dėl kieto paviršiaus biopsinės žnyplės dažnai nuslysta nuo darinio. Mūsų tyrimo trūkumai buvo tie, kad gilioji biopsija nebuvo palyginta su kitais biopsijos metodais, dažniausiai ji atlikta vieno gydytojo, kuris turėjo patirties atlikti ESD, todėl neaišku, kokie būtų rezultatai kitose įstaigose, jei gydytojas neturėtų tokios patirties.

Baigdami rezultatų aptarimą turime pasakyti, kad vienas iš pagrindinių mūsų tikslų buvo pagerinti GIST prognozavimą atlikus endoskopiją ir EUS. Pritaikę PD požymių vertinimo lentelę nustatėme kritinę reikšmę 1,5, kuri padėjo diferencijuoti GIST nuo lejomiomų. Šią reikšmę mes pavadiname poepitelinio darinio indeksu (PDI). Tai gali padėti ateityje apsispręsti dėl tikslesnio ir saugesnio PD diagnostikos ar gydymo plano parinkimo individualiais atvejais. Pavyzdžiui, jei PD didelis (> 20 mm), EUS tyrimo metu labiausiai tikėtina GIST diagnozė ($PDI \geq 1,5$), galėsime tiksliau rekomenduoti atlikti jo šalinimą ir be priešoperacinės biopsijos. Tuo atveju, jei PD 10–20 mm dydžio ir atlikus EUS ($PDI \geq 1,5$) pasirinkta stebėjimo taktika, galėsime rekomenduoti trumpesnius patikros intervalus. Kitu atveju, aptarus šią situaciją su pacientu ir išreiškus norą PD pašalinti diagnostiniu / gydomuoju tikslu, būtų išvengta nereikalingų gerybinių PD gydymo atvejų. Visais kitais atvejais, kai PD preliminari diagnozė lieka neaiški, yra būtina jų biopsija, ypač tuomet, kai darinys > 20 mm ir

numatomas gydymas. Biopsijos metodo pasirinkimą lemų PD augimo pobūdis. Jei PD būtų egzofitinės formos, rekomenduojama atlikti EUS-FNA/FNB, o jei PD endofitinės formos, – GB arba EUS-FNA/FNB.

Mūsų sudarytas PD diagnostikos algoritmas, GIST ir lejomių požymių vertinimo lentelė yra autentiški, iki tol niekur dar nepublikuoti. Nors jie ir yra ne be trūkumų, tačiau manome, kad šie rezultatai bus pravartūs atliekant tolesnius PD tyrimus ir ieškant mokslinės tiesos.

6. IŠVADOS

1. Poepiteliniai dariniai skiriasi endoskopiniais ir endoskopiniais ultragarsiniais požymiais.
2. Gastrointestinius stromos navikus (GIST) ir lejomias tiksliai nustatome pritaikę endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių požymių vertinimo lentelę. Kritinė reikšmė 1,5 GIST prognozuoja 83,3 proc. jautrumu ir 93,3 proc. specifiškumu.
3. Gilioji biopsija yra efektyvus ir saugus diagnostikos metodas ištiriant poepitelinius darinius, ypač endofitinės formos, ir imant didesnę biopatų kiekį.
4. Priešoperacinis GIST piktybinės elgsenos rizikos įvertinimas po giliausios biopsijos yra nepakankamas.

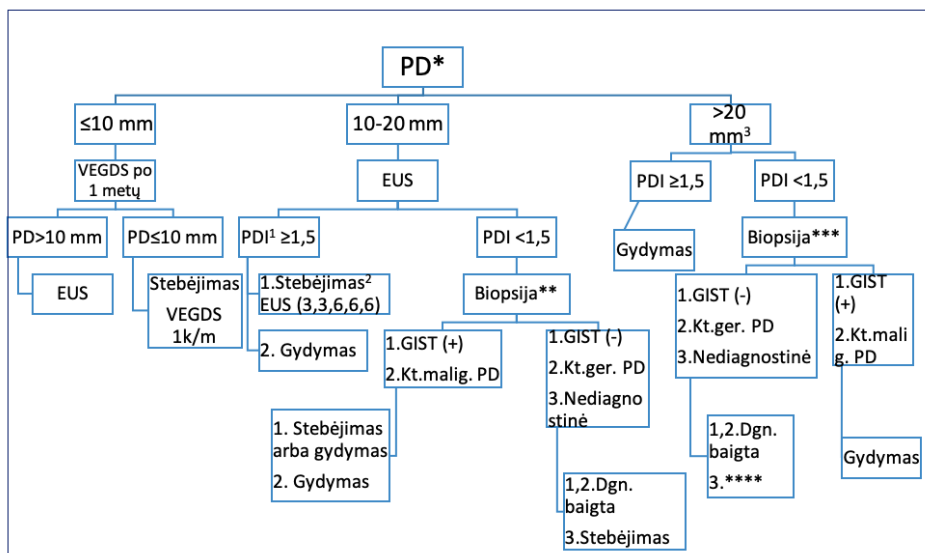
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Toliau yra pateikta mūsų sudaryta autentiška GIST ir lejomųjų endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių požymių vertinimo lentelė ir PD diagnostikos ir gydymo algoritmas (**2 schema**). Jis yra sudarytas remiantis PD dydžiu ir poepitelinio darinio indeksu (PDI), kurį mes nustatėme savo tiriamajame darbe. Kiti diagnostikos metodai ateityje galėtų būti įtraukti tobulinant šį algoritmą, pavyzdžiui, EUS su intravenine kontrastine medžiaga tyrimas, EUS su elastografija, EUS echogeniškumo intensyvumo skaitinė reikšmė, kai kuriais atvejais transkutaninė pilvo organų sonoskopija PD kontrolės tikslu. Esant didesniems nei 20 mm PD būtina atlikti KT tyrimą. Šio algoritmo trūkumas yra tas, kad jis yra orientuotas į dažniausiai diagnozuojamus hipoechogeniškus PD (lejomiozomas ir GIST iki 35 mm dydžio), kuriuos dažniausiai ir nustatėme savo tyrime atlikę giliają jų biopsiją. Išlieka kitų retesnių ir labai retų PD tikimybė, kurių galimi diferenciniai endoskopiniai ir EUS kriterijai pateikti žemiau algoritmo. Mažų PD (< 20 mm) progresavimo rizika per ilgą laiką nėra didelė (2–3,6 proc.). Optimalūs kontrolės intervalai, nurodyti literatūros šaltiniuose, nebuvo patvirtinti perspektyviuosiuose tyrimuose, todėl nėra iki galo aišku, kokie tie kartotinių tyrimų intervalai būtų tinkamiausi. Mūsų sudarytas hipoechogeniško PD diagnostikos ir gydymo algoritmas nedetalizuoja, koks gydymo metodas turėtų būti taikomas. Atsižvelgę į visas pirmiau išvardytas pastabas, manome, kad šios PD diagnostikos gairės leis suvienodinti patologijos valdymą ir bus pravarčios ateityje atliekant tolesnius tyrimus.

Pateikiame mūsų sudarytą autentišką GIST ir lejomiomų endoskopinių ir endoskopinių ultragarsinių požymių vertinimo lentelę:

Parametras	Balas
Lokalizacija:	
Stemplė, skrandis (kardija)	0
Skrandis (kitos dalys) ir dvylikapirštė žarna	1
Raukšlių patraukimo link darinio požymis (Šindlerio požymis):	
Ne	0
Taip	1
PD forma:	
Ovali arba kita	0
Apvali	1
EUS echogeniškumas	
Homogeniškas	0
Heterogeniškas	1
EUS ehogeniškumas (lyginant su IV sienelės sluoksniu)	
Hipoechogeniškas „hipo“ ir „izo“	0
Hipoechogeniškas „hiper“	1
EUS apvado požymis	
Ne	0
Taip	1
EUS cistiniai (anechogeniški) intarpai	
Ne	0
Taip	1

PDI (poepitelinio darinio indeksas) apskaičiuojamas sudėjus skirtingų požymių balus.



2 schema. Hipoechogeniškų poepitelinių darinių diagnostikos ir gydymo algoritmas

¹PDI – poepitelinio darinio indeksas.

²Jei PD yra aiškiai endofitinės formos, dinamiškai vertinti gali padėti ir endoskopinis tyrimas. Gali būti planuojami tyrimai ateityje ir stebėjimo būdu, atliekant transkutaninę pilvo organų sonoskopiją.

³Didelės rizikos PD požymiai (kai reikalingas gydymas ir esant mažesnio dydžio PD): išopėjimas, EUS nelygus kontūras, anechogeniški plotai, echogeniniai židiniai, heteroechogeniškumas, limfadenopatija.

*PD EUS antrame sienelės sluoksnyje, hipoechogeniškas, homogeniškas, aiškių ribų: **lejomiona**, **grūdėtųjų ląstelių navikas** (lokalizacija stemplėje, kitoks gleivinės atspalvis, krūminio danties forma, hipoechogeniškas „hiper“ vaizdas, kontūras ne toks ryškus kaip lejomiomų), **uždegiminis fibroidinis polipas** (neaiškus kontūras), **NET** ir **GIST** (daugeliu atvejų bus reikalinga biopsija, kurios atsakymas lems gydymo pasirinkimą).

*PD EUS antrame sienelės sluoksnyje, heteroechogeniškas, neaiškių ribų: **ektopinė kasa** (biopsija reikalinga, jei nėra tipinių endoskopinių ektopinės kasos požymių).

*PD EUS trečiame sienelės sluoksnyje, hipoechogeniškas, homogeniškas, aiškių ribų: **uždegiminis fibroidinis polipas** (jis būna neaiškių ribų, kartais gali būti ir heteroechogeniškas arba hiperechogeniškas), **NET** (naviko infiltracija iš antro sluoksniu), **grūdėtųjų ląstelių navikas** (dėl gydymo taktikos nėra duomenų, retai supiktybėja, ypač jei < 2 cm. Gydyti reikėtų: dydis > 4 cm, simptominis, lokalizacija skrandyje).

*PD EUS trečiame sienelės sluoksnyje, hipoechogeniškas, heteroechogeniškas, neaiškių ribų, anechogeniški intarpai, latakėliai, tipiniai endoskopiniai ektopinės kasos požymiai: **ektopinė kasa** (biopsija ir gydymas nereikalingi). Kitais atvejais reikia atlikti biopsiją.

*PD EUS trečiame sienelės sluoksnyje, hiperechogeniškas: **lipoma** (biopsija ir gydymas nereikalingi, nebent lipoma yra simptominė).

*PD EUS trečiame sienelės sluoksnyje, anechogeniškas su teigiamu doplerio signalu: **varikozinė vena**.

*PD EUS trečiame sienelės sluoksnyje, anechogeniškas, be teigiamo doplerio signalo: **limfangioma** (nėra solidinio komponento); **duplikacinė cista** (sienelė sudaryta iš trijų ar penkių sienelės sluoksnių) (tolesnė diagnostika ar gydymas nereikalingi).

*PD EUS ketvirtame sienelės sluoksnyje: **NET infiltracija, ektopinė kasa, glomus navikas, GIST, lejomoma, švanoma** (biopsija ir gydymas daugeliu atvejų reikalingi).

** Endoskopu kontroliuojama gilioji biopsija, jei PD yra endofitinės formos. Kitais atvejais biopsija neatliekama, rekomenduojama stebėti.

*** Endoskopu kontroliuojama gilioji biopsija, jei PD yra endofitinės formos, arba EUS-FNB. Jei PD egzofitinės formos, tik EUS-FNB.

**** Tuo atveju, kai PDI < 1,5 ir biopsija nediagnostinė ir PD > 20 mm, reikėtų įvertinti kitų radiologinių metodų (pilvo KT) išvadas, paciento bendrąją būklę (ar galėtų būti taikomas gydymas, ar ne). Išeitys yra kelios: kartotinė biopsija, diagnostinis gydymasis darinio pašalinimas arba stebėjimas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Mařatka Z, Miró JRA, Waye JD, Organization WEOWE. Digestive Endoscopy: Terminology with Definitions and Classifications of Diagnosis and Therapy and Standardized Endoscopic Reporting, 6th Extended Edition 2013: Normed; 2013.
2. Lim YJ, Son HJ, Lee JS, Byun YH, Suh HJ, Rhee PL, et al. Clinical course of subepithelial lesions detected on upper gastrointestinal endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(4):439-44.
3. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(2):202-8.
4. Rosch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(7):856-62.
5. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy.* 2017;49(7):695-714.
6. Eckardt AJ, Jenssen C. Current endoscopic ultrasound-guided approach to incidental subepithelial lesions: optimal or optional? *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):160-72.
7. Faulx AL, Kothari S, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2017;85(6):1117-32.
8. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc.* 2013;25(5):479-89.
9. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology.* 2006;130(7):2217-28.
10. Hawes RH, Fockens P, Varadarajulu S. *Endosonography fourth edition.* 2019.
11. Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc.* 1991;5(1):20-3.

12. Song JH, Kim SG, Chung SJ, Kang HY, Yang SY, Kim YS. Risk of progression for incidental small subepithelial tumors in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2015;47(8):675-9.
13. Landi B, Palazzo L. The role of endosonography in submucosal tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(5):679-701.
14. Codipilly DC, Fang H, Alexander JA, Katzka DA, Ravi K. Subepithelial esophageal tumors: a single-center review of resected and surveilled lesions. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(2):370-7.
15. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1-12.
16. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):162-8.
17. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
18. Tryggvason G, Gislason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International Journal of Cancer*. 2005;117(2):289-93.
19. Cassier PA, Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Scoazec JY, Binguier PP, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhone Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer*. 2010;103(2):165-70.
20. Vytautas Lipnickas JA, Valmontas Valiukėnas, Kęstutis Strupas. Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Lithuanian Surgery*. 2006;4(2):121-30.
21. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-65.
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
23. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol*. 2006;37(12):1527-35.

24. Lunevičius R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): guidelines for diagnostics and treatment. 2006.
25. Lunevičius R. Upper gastrointestinal stromal tumors: changes in definition and terms. *Lithuanian Surgery*. 2003;1(1):6-11.
26. Mindaugas Plečkaitis, Ugnius Mickys, Arvydas Rimkevičius. Gastrointestinal stromal tumors: the present attitude and diagnostics. *Lithuanian Surgery*. 2005;3(3):176-83.
27. Mindaugas Plečkaitis UM, Darius Dasevičius. Diagnostics of gastrointestinal stromal tumors in the National Centre of Pathology 2003-2004. *Lithuanian Surgery*. 2006;4(2):110-20.
28. Ernestas Dvinelis DD. Gastrointestinės stromos navikų epidemiologinių rodiklių bei gydymo rezultatų vertinimas. *Laboratorinė medicina*. 2015;t.17, 2(66):65-71.
29. Poskus E, Petrik P, Petrik E, Lipnickas V, Stanaitis J, Strupas K. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: a single center experience. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014;9(1):71-82.
30. Poškienė L. Gastrointestinės stromos navikų morfologinės charakteristikos ir ligos progresavimo sąsajų tyrimas. *Daktaro disertacija*. 2014.
31. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-80.
32. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol*. 2006;576(Pt 3):653-8.
33. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466-78.
34. Hirota S, Okazaki T, Kitamura Y, O'Brien P, Kapusta L, Dardick I. Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(2):326-7.
35. Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol*. 2002;160(5):1567-72.
36. Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M, Terrier P, Dahan P, Tursz T, et al. PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology*. 2004;126(1):318-21.
37. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST

- tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113-20.
38. Agaimy A, Wunsch PH. Sporadic Cajal cell hyperplasia is common in resection specimens for distal oesophageal carcinoma. A retrospective review of 77 consecutive surgical resection specimens. *Virchows Arch.* 2006;448(3):288-94.
 39. Agaimy A, Wunsch PH, Dirnhofer S, Bihl MP, Terracciano LM, Tornillo L. Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(6):867-73.
 40. Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu TT. "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1629-35.
 41. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90-6.
 42. Agaimy A, Markl B, Arnholdt H, Hartmann A, Schneider-Stock R, Chetty R. Sporadic segmental Interstitial cell of Cajal hyperplasia (microscopic GIST) with unusual diffuse longitudinal growth replacing the muscularis propria: differential diagnosis to hereditary GIST syndromes. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3(5):549-56.
 43. Agaimy A, Dirnhofer S, Wunsch PH, Terracciano LM, Tornillo L, Bihl MP. Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the proximal stomach are caused by different somatic KIT mutations suggesting a field effect. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(10):1553-9.
 44. Agaimy A, Markl B, Arnholdt H, Wunsch PH, Terracciano LM, Dirnhofer S, et al. Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumours arising at different gastrointestinal sites: pattern of involvement of the muscularis propria as a clue to independent primary GISTs. *Virchows Arch.* 2009;455(2):101-8.
 45. Gyvyte U, Juzenas S, Salteniene V, Kupcinskas J, Poskiene L, Kucinskas L, et al. MiRNA profiling of gastrointestinal stromal tumors by next-generation sequencing. *Oncotarget.* 2017;8(23):37225-38.
 46. Kupcinskas J. Small Molecules in Rare Tumors: Emerging Role of MicroRNAs in GIST. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).
 47. Gyvyte U, Kupcinskas J, Juzenas S, Inciuraite R, Poskiene L, Salteniene V, et al. Identification of long intergenic non-coding RNAs

- (lincRNAs) deregulated in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *PLoS One*. 2018;13(12):e0209342.
48. Gudoitytė G. Role of miR-141-3p and miR-200b-3p in Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. Master thesis. 2018.
 49. Kida M, Kawaguchi Y, Miyata E, Hasegawa R, Kaneko T, Yamauchi H, et al. Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions. *Dig Endosc*. 2017;29(4):431-43.
 50. Min YW, Park HN, Min BH, Choi D, Kim KM, Kim S. Preoperative predictive factors for gastrointestinal stromal tumors: analysis of 375 surgically resected gastric subepithelial tumors. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):631-8.
 51. Oh JY, Nam KJ, Choi JC, Cho JH, Yoon SK, Choi SS, et al. Benign submucosal lesions of the stomach and duodenum: imaging characteristics with endoscopic and pathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2008;67(1):112-24.
 52. Humphris JL, Jones DB. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(4):556-66.
 53. Gottschalk U, Dietrich CF, Jenssen C. Ectopic pancreas in the upper gastrointestinal tract: Is endosonographic diagnosis reliable? Data from the German Endoscopic Ultrasound Registry and review of the literature. *Endosc Ultrasound*. 2018;7(4):270-8.
 54. Shalaby M, Kochman ML, Lichtenstein GR. Heterotopic pancreas presenting as dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):1046-9.
 55. Gaspar Fuentes A, Campos Tarrech JM, Fernandez Burgui JL, Castells Tejon E, Ruiz Rossello J, Gomez Perez J, et al. [Pancreatic ectopias]. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1973;39(3):255-68.
 56. Seo SW, Hong SJ, Han JP, Choi MH, Song JY, Kim HK, et al. Accuracy of a scoring system for the differential diagnosis of common gastric subepithelial tumors based on endoscopic ultrasonography. *J Dig Dis*. 2013;14(12):647-53.
 57. Matsushita M, Haji K, Okazaki K, Takakuwa H. Gastric aberrant pancreas: EUS analysis in comparison with the histology. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(4 Pt 1):493-7.
 58. Wall I, Shah T, Tangorra M, Li JJ, Tenner S. Giant heterotopic pancreas presenting with massive upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci*. 2007;52(4):956-9.
 59. Dolan RV, ReMine WH, Dockerty MB. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases. *Arch Surg*. 1974;109(6):762-5.

60. Slidell MB, Schmidt EF, Jha RC, Rossi CT, Becker TE, Guzzetta PC. Solid pseudopapillary tumor in a pancreatic rest of the jejunum. *J Pediatr Surg.* 2009;44(4):E25-7.
61. Yamaoka Y, Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, Kagawa H, Yamakawa Y, et al. Adenocarcinoma arising from jejunal ectopic pancreas mimicking peritoneal metastasis from colon cancer: a case report and literature review. *Surg Case Rep.* 2015;1(1):114.
62. Kim JY, Lee JM, Kim KW, Park HS, Choi JY, Kim SH, et al. Ectopic pancreas: CT findings with emphasis on differentiation from small gastrointestinal stromal tumor and leiomyoma. *Radiology.* 2009;252(1):92-100.
63. Maderal F, Hunter F, Fuselier G, Gonzales-Rogue P, Torres O. Gastric lipomas--an update of clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Gastroenterol.* 1984;79(12):964-7.
64. Yagnik VD. Giant ileocecal submucosal lipoma presenting with hematochezia. *ANZ J Surg.* 2018;88(5):E477.
65. Parmar JH, Lawrence R, Ridley NT. Submucous lipoma of the ileocaecal valve presenting as caecal volvulus. *Int J Clin Pract.* 2004;58(4):424-5.
66. Chehade HH, Zbibo RH, Nasreddine W, Abtar HK. Large ileocecal submucosal lipoma presenting as hematochezia, a case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2015;10:1-4.
67. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg.* 2004;240(1):117-22.
68. Borch K, Ahren B, Ahlman H, Falkmer S, Granerus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg.* 2005;242(1):64-73.
69. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(3):338-52.
70. Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(10):2826-32.
71. Barakat M, Kar AA, Pourshahid S, Ainechi S, Lee HJ, Othman M, et al. Gastrointestinal and biliary granular cell tumor: diagnosis and management. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(4):439-47.
72. Yang SY, Min BS, Kim WR. A Granular Cell Tumor of the Rectum: A Case Report and Review of the Literature. *Ann Coloproctol.* 2017;33(6):245-8.

73. Orłowska J, Pachlewski J, Gugulski A, Butruk E. A conservative approach to granular cell tumors of the esophagus: four case reports and literature review. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(2):311-5.
74. Onoda N, Kobayashi H, Satake K, Sowa M, Chung KH, Kitada T, et al. Granular cell tumor of the duodenum: a case report. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(10):1993-4.
75. White JG, el-Newihi HM, Hauser CJ. Granular cell tumor of the stomach presenting as gastric outlet obstruction. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(12):2259-60.
76. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Roseau G, Chaussade S, Couturier D, et al. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors. *Endoscopy.* 1997;29(9):850-3.
77. Kim DU, Kim GH, Ryu DY, Lee DG, Cheong JH, Lee BE, et al. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors using a high-frequency catheter probe. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(2):142-7.
78. Lee DG, Kim GH, Park DY, Jeong JH, Moon JY, Lee BE, et al. Endoscopic submucosal resection of esophageal subepithelial lesions using band ligation. *Endoscopy.* 2011;43(9):822-5.
79. Voskuil JH, van Dijk MM, Wagenaar SS, van Vliet AC, Timmer R, van Hees PA. Occurrence of esophageal granular cell tumors in The Netherlands between 1988 and 1994. *Dig Dis Sci.* 2001;46(8):1610-4.
80. Hizawa K, Matsumoto T, Kouzuki T, Suekane H, Esaki M, Fujishima M. Cystic submucosal tumors in the gastrointestinal tract: endosonographic findings and endoscopic removal. *Endoscopy.* 2000;32(9):712-4.
81. Wildi SM, Hoda RS, Fickling W, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts SS, et al. Diagnosis of benign cysts of the mediastinum: the role and risks of EUS and FNA. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(3):362-8.
82. Matsushita M, Hajiuro K, Okazaki K, Takakuwa H. Endoscopic features of gastric inflammatory fibroid polyps. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(8):1595-8.
83. Matsushita M, Hajiuro K, Okazaki K, Takakuwa H. Gastric inflammatory fibroid polyps: endoscopic ultrasonographic analysis in comparison with the histology. *Gastrointest Endosc.* 1997;46(1):53-7.
84. Alkhatib AA, Faigel DO. Endoscopic ultrasonography-guided diagnosis of subepithelial tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(2):187-205, vii.

85. Schulz RT, Fabio LC, Franco MC, Siqueira SA, Sakai P, Maluf-Filho F. Predictive features for histology of gastric subepithelial lesions. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(1):11-5.
86. Kim MN, Kang SJ, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, et al. Prediction of risk of malignancy of gastrointestinal stromal tumors by endoscopic ultrasonography. *Gut Liver.* 2013;7(6):642-7.
87. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):iv267.
88. Lim TW, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim SJ. Endoscopic ultrasound without tissue acquisition has poor accuracy for diagnosing gastric subepithelial tumors. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5246.
89. Kim GH, Park DY, Kim S, Kim DH, Kim DH, Choi CW, et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3376-81.
90. Karaca C, Turner BG, Cizginer S, Forcione D, Brugge W. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(4):722-7.
91. Reddymasu SC, Oropeza-Vail M, Pakseresht K, Moloney B, Esfandyari T, Grisolano S, et al. Are endoscopic ultrasonography imaging characteristics reliable for the diagnosis of small upper gastrointestinal subepithelial lesions? *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):42-5.
92. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Minato H, Kurumaya H, Oda Y, et al. Endosonographic evaluation of c-kit-positive gastrointestinal stromal tumor. *Abdom Imaging.* 2003;28(3):301-7.
93. Kim GH, Kim KB, Lee SH, Jeon HK, Park DY, Jeon TY, et al. Digital image analysis of endoscopic ultrasonography is helpful in diagnosing gastric mesenchymal tumors. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:7.
94. 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(4):469-74.
95. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005;15(1):33-54, viii.
96. Dietrich CF, Jenssen C, Hocke M, Cui XW, Woenckhaus M, Ignee A. Imaging of gastrointestinal stromal tumours with modern ultrasound techniques - a pictorial essay. *Z Gastroenterol.* 2012;50(5):457-67.
97. Tang JY, Tao KG, Zhang LY, Wu KM, Shi J, Zeng X, et al. Value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in

- differentiating between gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2019;20(3):127-34.
98. Ignee A, Jenssen C, Hocke M, Dong Y, Wang WP, Cui XW, et al. Contrast-enhanced (endoscopic) ultrasound and endoscopic ultrasound elastography in gastrointestinal stromal tumors. *Endosc Ultrasound.* 2017;6(1):55-60.
 99. Tsuji Y, Kusano C, Gotoda T, Itokawa F, Fukuzawa M, Sofuni A, et al. Diagnostic potential of endoscopic ultrasonography-elastography for gastric submucosal tumors: A pilot study. *Dig Endosc.* 2016;28(2):173-8.
 100. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy.* 2006;38(4):344-8.
 101. Kamata K, Takenaka M, Kitano M, Omoto S, Miyata T, Minaga K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of submucosal tumors of the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(10):1686-92.
 102. Pesenti C, Bories E, Caillol F, Ratone JP, Godat S, Monges G, et al. Characterization of subepithelial lesions of the stomach and esophagus by contrast-enhanced EUS: A retrospective study. *Endosc Ultrasound.* 2019;8(1):43-9.
 103. Kannengiesser K, Mahlke R, Petersen F, Peters A, Ross M, Kucharzik T, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound is able to discriminate benign submucosal lesions from gastrointestinal stromal tumors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(12):1515-20.
 104. Park HY, Jeon SW, Lee HS, Cho CM, Bae HI, Seo AN, et al. Can contrast-enhanced harmonic endosonography predict malignancy risk in gastrointestinal subepithelial tumors? *Endosc Ultrasound.* 2016;5(6):384-9.
 105. Sakamoto H, Kitano M, Matsui S, Kamata K, Komaki T, Imai H, et al. Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2011;73(2):227-37.
 106. Yamashita Y, Kato J, Ueda K, Nakamura Y, Abe H, Tamura T, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography can predict a higher malignant potential of gastrointestinal stromal tumors by visualizing large newly formed vessels. *J Clin Ultrasound.* 2015;43(2):89-97.
 107. Zhao Y, Qian L, Li P, Zhang S. The diagnostic value of endoscopic ultrasonography and contrast-enhanced harmonic endoscopic

- ultrasonography in gastrointestinal stromal tumors. *Endosc Ultrasound*. 2016;5(2):111-7.
108. Polkowski M, Palucki J, Butruk E. Transabdominal ultrasound for visualizing gastric submucosal tumors diagnosed by endosonography: can surveillance be simplified? *Endoscopy*. 2002;34(12):979-83.
 109. Futagami K, Hata J, Haruma K, Yamashita N, Yoshida S, Tanaka S, et al. Extracorporeal ultrasound is an effective diagnostic alternative to endoscopic ultrasound for gastric submucosal tumours. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(11):1222-6.
 110. Tsai TL, Changchien CS, Hu TH, Hsiaw CM. Demonstration of gastric submucosal lesions by high-resolution transabdominal sonography. *J Clin Ultrasound*. 2000;28(3):125-32.
 111. Liu Z, Guo J, Sun S, Ren W, Tang S, Xie L, et al. Evaluation of transabdominal ultrasound after oral administration of an echoic cellulose-based gastric ultrasound contrast agent for demonstrating small gastric subepithelial masses. *Abdom Imaging*. 2014;39(2):424-31.
 112. Okten RS, Kacar S, Kucukay F, Sasmaz N, Cumhuri T. Gastric subepithelial masses: evaluation of multidetector CT (multiplanar reconstruction and virtual gastroscopy) versus endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2012;37(4):519-30.
 113. Ra JC, Lee ES, Lee JB, Kim JG, Kim BJ, Park HJ, et al. Diagnostic performance of stomach CT compared with endoscopic ultrasonography in diagnosing gastric subepithelial tumors. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(2):442-50.
 114. Goto O, Kambe H, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Minatsuki C, et al. Discrepancy in diagnosis of gastric submucosal tumor among esophagogastroduodenoscopy, CT, and endoscopic ultrasonography: a retrospective analysis of 93 consecutive cases. *Abdom Imaging*. 2012;37(6):1074-8.
 115. Kim SY, Shim KN, Lee JH, Lim JY, Kim TO, Choe AR, et al. Comparison of the Diagnostic Ability of Endoscopic Ultrasonography and Abdominopelvic Computed Tomography in the Diagnosis of Gastric Subepithelial Tumors. *Clin Endosc*. 2019;52(6):565-73.
 116. Liu M, Liu L, Jin E. Gastric sub-epithelial tumors: identification of gastrointestinal stromal tumors using CT with a practical scoring method. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):769-77.
 117. Huh CW, Jung DH, Kim JS, Shin YR, Choi SH, Kim BW. CT Versus Endoscopic Ultrasound for Differentiating Small (2-5 cm)

- Gastrointestinal Stromal Tumors From Leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(3):586-91.
118. Yang HK, Kim YH, Lee YJ, Park JH, Kim JY, Lee KH, et al. Leiomyomas in the gastric cardia: CT findings and differentiation from gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Radiol.* 2015;84(9):1694-700.
 119. Yoo J, Kim SH, Han JK. Multiparametric MRI and (18)F-FDG PET features for differentiating gastrointestinal stromal tumors from benign gastric subepithelial lesions. *Eur Radiol.* 2020;30(3):1634-43.
 120. Xing GS, Wang S, Sun YM, Yuan Z, Zhao XM, Zhou CW. Small Bowel Stromal Tumors: Different Clinicopathologic and Computed Tomography Features in Various Anatomic Sites. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144277.
 121. Vasconcelos RN, Dolan SG, Barlow JM, Wells ML, Sheedy SP, Fidler JL, et al. Impact of CT enterography on the diagnosis of small bowel gastrointestinal stromal tumors. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(5):1365-73.
 122. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(1):68-72.
 123. Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(1):29-34.
 124. Zhou XD, Lv NH, Chen HX, Wang CW, Zhu X, Xu P, et al. Endoscopic management of gastrointestinal smooth muscle tumor. *World J Gastroenterol.* 2007;13(36):4897-902.
 125. Sun S, Ge N, Wang C, Wang M, Lu Q. Endoscopic band ligation of small gastric stromal tumors and follow-up by endoscopic ultrasonography. *Surg Endosc.* 2007;21(4):574-8.
 126. Ji JS, Lee BI, Choi KY, Kim BW, Choi H, Huh M, et al. Diagnostic yield of tissue sampling using a bite-on-bite technique for incidental subepithelial lesions. *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):101-5.
 127. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(7):1218-23.
 128. Keswani RN, Nayar R, Mahajan A, Komanduri S. Touch preparation of jumbo forceps biopsies allows rapid adequacy assessment of subepithelial GI masses. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(2):411-4.

129. Buscaglia JM, Nagula S, Jayaraman V, Robbins DH, Vadada D, Gross SA, et al. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1147-52.
130. Komanduri S, Keefer L, Jakate S. Diagnostic yield of a novel jumbo biopsy "unroofing" technique for tissue acquisition of gastric submucosal masses. *Endoscopy.* 2011;43(10):849-55.
131. Zhang XC, Li QL, Yu YF, Yao LQ, Xu MD, Zhang YQ, et al. Diagnostic efficacy of endoscopic ultrasound-guided needle sampling for upper gastrointestinal subepithelial lesions: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2431-41.
132. Abad-Belando R, Varas-Lorenzo MJ, Pons-Vilardell C, Puig-Torres X, Pla-Alcaraz M, Monleon-Getino A, et al. Canalization technique to obtain deep tissue biopsy of gastrointestinal subepithelial tumors as an alternative to conventional known techniques. *Endosc Ultrasound.* 2018;7(3):184-90.
133. Shimamura Y, Hwang J, Cirocco M, May GR, Mosko J, Teshima CW. Efficacy of single-incision needle-knife biopsy for sampling subepithelial lesions. *Endosc Int Open.* 2017;5(1):E5-e10.
134. de la Serna-Higuera C, Perez-Miranda M, Diez-Redondo P, Gil-Simon P, Herranz T, Perez-Martin E, et al. EUS-guided single-incision needle-knife biopsy: description and results of a new method for tissue sampling of subepithelial GI tumors (with video). *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):672-6.
135. Ihara E, Matsuzaka H, Honda K, Hata Y, Sumida Y, Akiho H, et al. Mucosal-incision assisted biopsy for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(4):191-6.
136. Lee HL, Kwon OW, Lee KN, Jun DW, Eun CS, Lee OY, et al. Endoscopic histologic diagnosis of gastric GI submucosal tumors via the endoscopic submucosal dissection technique. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):693-5.
137. Tae HJ, Lee HL, Lee KN, Jun DW, Lee OY, Han DS, et al. Deep biopsy via endoscopic submucosal dissection in upper gastrointestinal subepithelial tumors: a prospective study. *Endoscopy.* 2014;46:845-50.
138. Liu YM, Yang XJ. Endoscopic ultrasound-guided cutting of holes and deep biopsy for diagnosis of gastric infiltrative tumors and gastrointestinal submucosal tumors using a novel vertical diathermic loop. *World J Gastroenterol.* 2017;23(15):2795-801.

139. Grubel P. Keyhole biopsy: an easy and better alternative to fine-needle aspiration or Tru-cut biopsy of submucosal gastrointestinal tumors. *Endoscopy*. 2010;42(8):685; author reply
140. Jung YS, Lee H, Kim K, Sohn JH, Kim HJ, Park JH. Using Forceps Biopsy after Small Submucosal Dissection in the Diagnosis of Gastric Subepithelial Tumors. *J Korean Med Sci*. 2016;31(11):1768-74.
141. Lee CK, Chung IK, Lee SH, Lee SH, Lee TH, Park SH, et al. Endoscopic partial resection with the unroofing technique for reliable tissue diagnosis of upper GI subepithelial tumors originating from the muscularis propria on EUS (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):188-94.
142. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91.
143. Stanaitis J, Vaicekauskas R, Lipnickas V, Valantinas J, Strupas K. Significance of Interdisciplinary Cooperation in the Treatment of Upper Gastrointestinal Mucosal and Submucosal Lesions: A Single Centre Experience. *Visceral Medicine*. 2012;28(6):425-30.
144. 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(2):209-12.
145. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3-14.

PRIEDAI

PRIEDAS Nr. 1

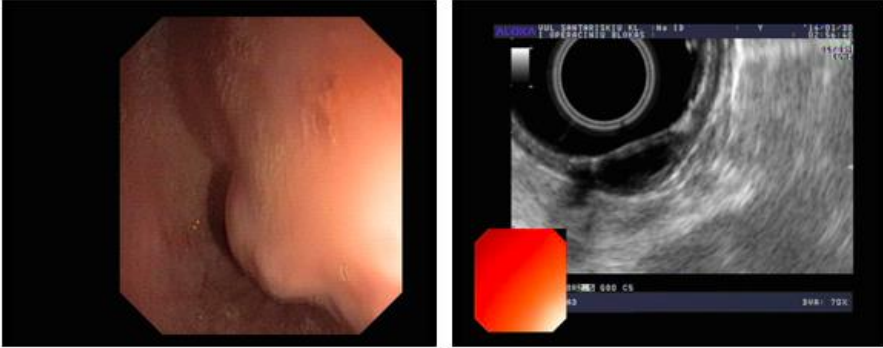


11 paveikslas. EUS lipomos vaizdas ir gilioji jos biopsija



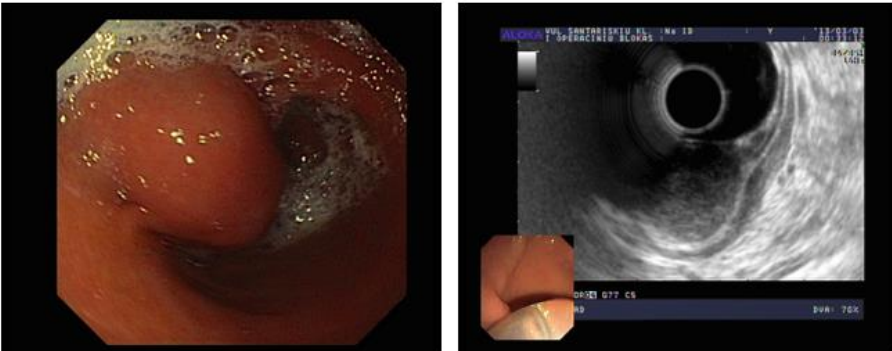
12 paveikslas. EUS didelės lipomos vaizdas trečiame sienelės sluoksnyje

Stemplės cista



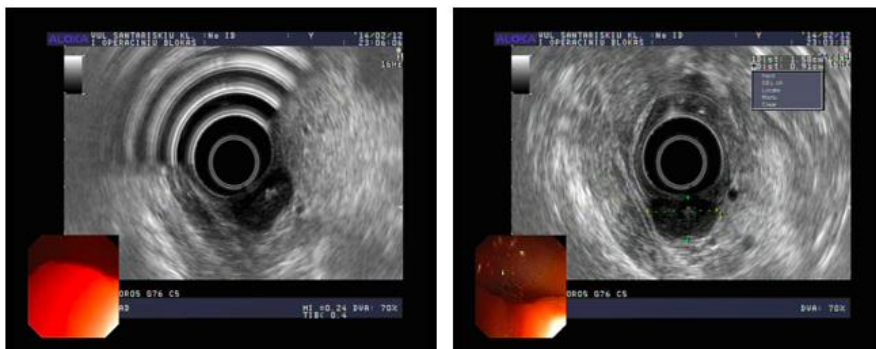
13 paveikslas. Endoskopinis ir EUS cistos vaizdas (anechogeniškas)

Uždegiminis fibroidinis polipas



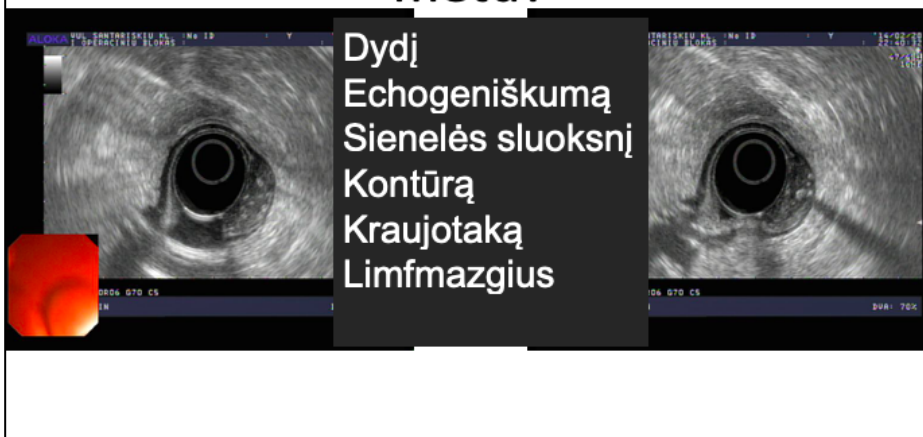
14 paveikslas. Endoskopinis ir EUS uždegiminio fibroidinio polipo vaizdas (antrame sienelės sluoksnyje, hipoechogeniškas)

Dvylikapirštės žarnos GIST



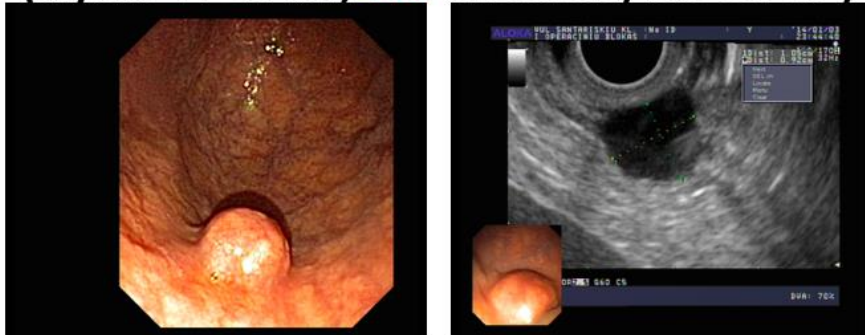
15 paveikslas. EUS GIST vaizdas (ketvirtame sienelės sluoksnyje, hipochogeniškas)

Kokius požymius vertiname EUS metu?



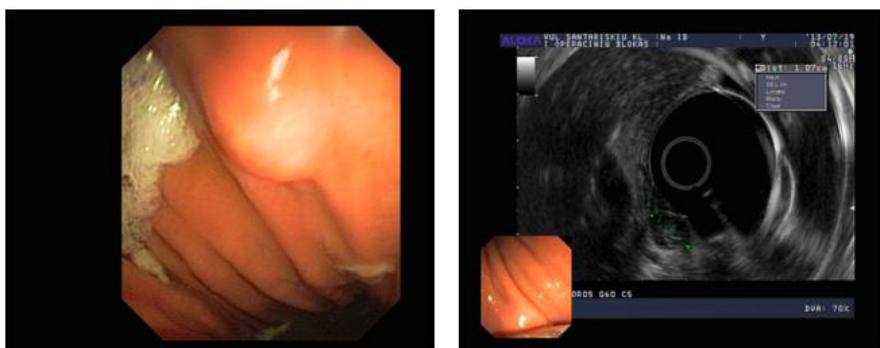
16 paveikslas. EUS leiomioma (ketvirtame sienelės sluoksnyje, kalcinatai)

**Skrandžio GIST 1 – labai mažo
piktybiškumo rizikos?
(dydis 11 mm, 15 mitozės/50 DPRL)**



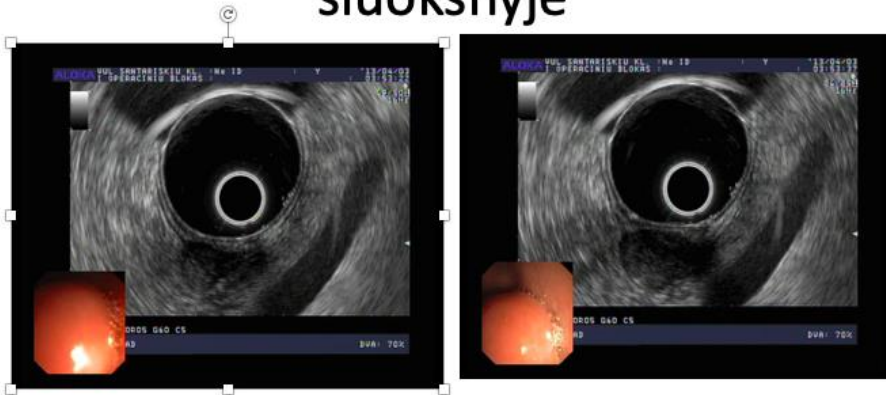
17 paveikslas. Skrandžio GIST endoskopinis ir EUS vaizdas

**Skrandžio GIST (2) – labai mažo
piktybiškumo rizikos
(dydis <0,8 cm, 4 mitozė/50 DPRL)**



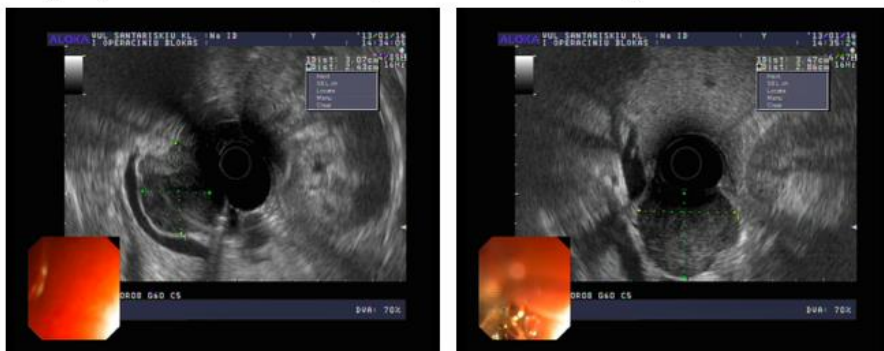
18 paveikslas. Skrandžio GIST endoskopinis ir EUS vaizdas

Skrandžio GIST IV sienelės sluoksnyje



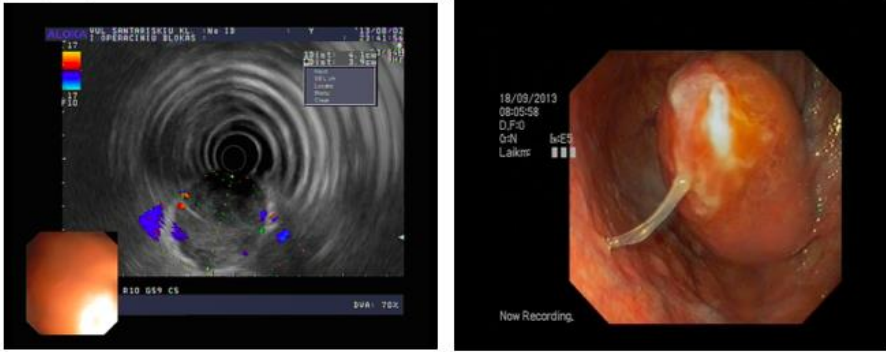
19 paveikslas. Skrandžio GIST endoskopinis ir EUS vaizdas

Dvylikapirštės ž. GIST mažo piktybiškumo rizikos (dydis 37 mm, 2 mitozės/50 DPRL)



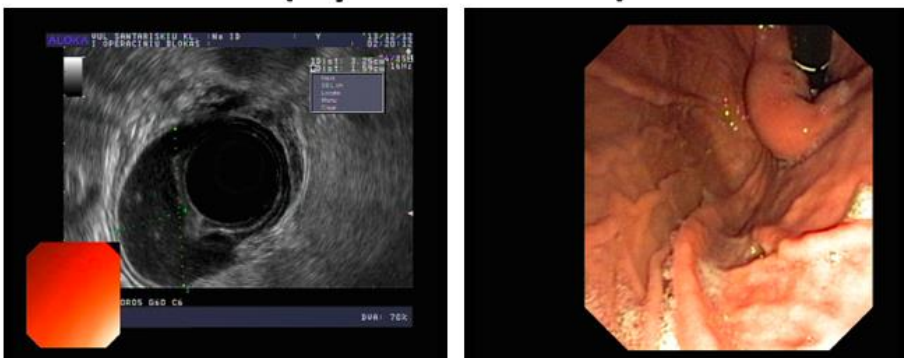
20 paveikslas. Dvylikapirštės žarnos GIST endoskopinis ir EUS vaizdas

Skrandžio GIST mažo piktybiškumo rizikos (dydis 50 mm, <5 mitozės/50 DPRL)



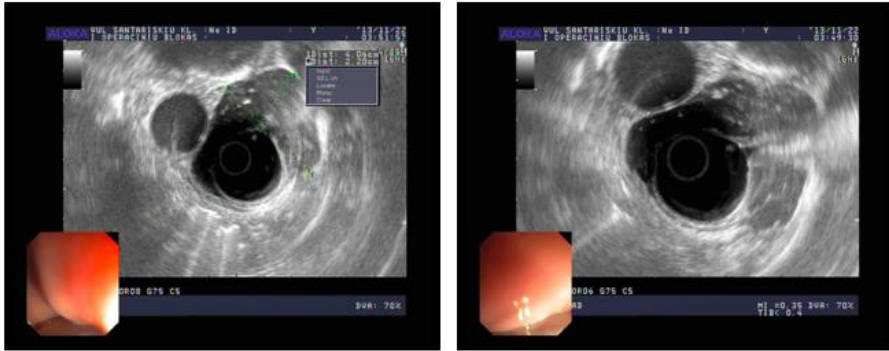
21 paveikslas. Skrandžio GIST endoskopinis ir EUS vaizdas

Skrandžio kardijos lejomroma (dydis 33 mm)



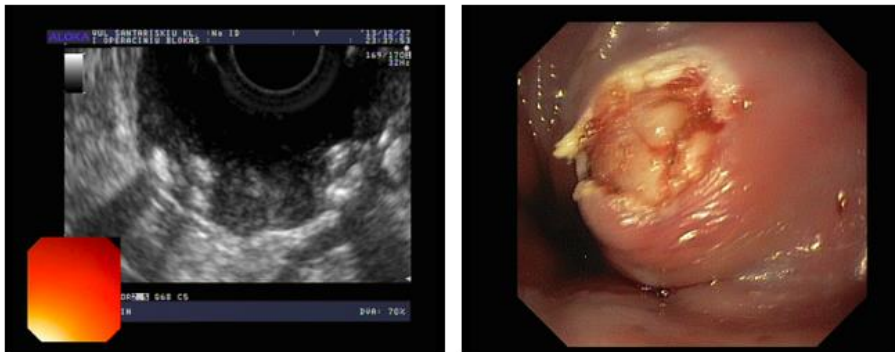
22 paveikslas. Skrandžio lejomomos endoskopinis ir EUS vaizdas

Didelė stemplės lejiomioma



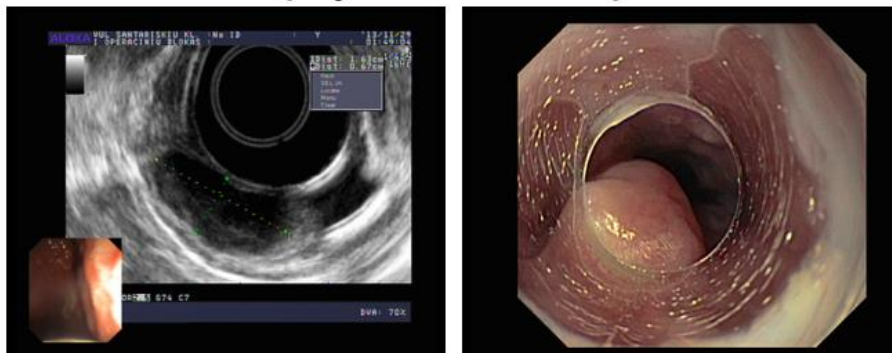
23 paveikslas. Didelės stemplės lejiomijos EUS vaizdas

Didelė stemplės lejiomioma



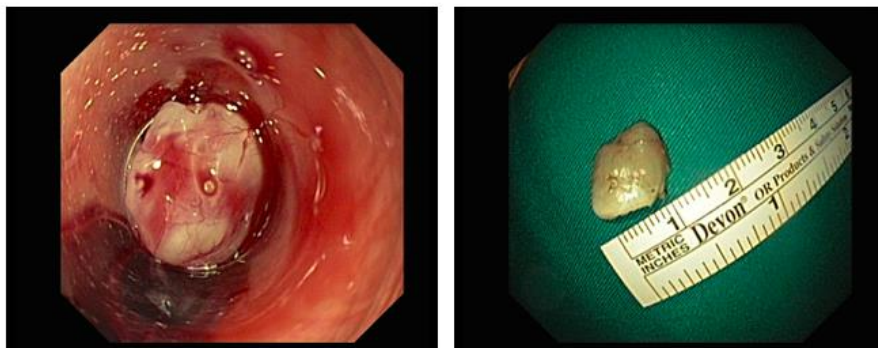
24 paveikslas. EUS stemplės lejiomioma su kalcinatais ir endoskopinis jos vaizdas atlikus paviršinių sluoksnių įpjovimą

Stemplės lejomroma (dydis 16 mm)



25 paveikslas. Endoskopinis ir EUS lejomimos vaizdas

Po biopsijos ir pašalinimo



26 paveikslas. Stemplės lejomimos vaizdas biopsijos metu ir po pašalinimo

Ledimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2012-07-03 Nr.158200-07-514-151

Tyrimo pavadinimas:

Endoskopinių, endosonoskopinių ir biopsinių metodų palyginimas viršutinės viškinamojo trakto dalies poepitelinių darinių diagnostikoje.

Protokolo Nr.: 234
Versija: 1,0
Data: 2012-06-25

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma (lietuvių kalba):
Versija: 2
Data: 2012-07-02

Pagrindiniai tyrėjai: R. Vaicekauskas
Tyrimo centras:

Istaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė ligoninė Santariškių klinikos
Istaigos adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2012/07), vykusio 2012 m. liepos mėn. 03 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kestutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Jaunius Gumbis	teisė	taip
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	ne
5	dr. Arūnas Rimkus	medicina	ne
6	prof.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	ne

Pirmininkė

Pečiulienė



Vytautė Pečiulienė



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel./faks.:(85)2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo

2012-11-07 Nr. 158200-514-PP1-27

„Endoskopinių, endosonoskopinių ir biopsinių metodų palyginimas viršutinės virškinamojo trakto dalies poepitelinių darinių diagnostikoje“ pagrindiniam tyrėjui R.Vaicekauskui

Dėl leidimo Nr.158200-07-514-151

papildymo Nr. 1, 2012-10-24

PAŽYMA

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu leisti papildyti biomedicininio tyrimo „Endoskopinių, endosonoskopinių ir biopsinių metodų palyginimas viršutinės virškinamojo trakto dalies poepitelinių darinių diagnostikoje“, kuriam atlikti 2012-07-03 išduotas leidimas Nr. Nr.158200-07-514-151, protokolą.

Komiteto posėdžio, vykusio 2012-11-06 metu pritarta jūsų prašymui ir neprieštarujama, kad:

1. būtų vadovaujamosi tyrimo protokolu Nr.234., v., 2, 2012-10-24;
2. pratęsti tyrimo trukmę iki 2017.10.01

Pirmininkė

Vytautė Pečiulienė

SANTRAUKA

SUMMARY

Evaluation of upper endoscopy, endoscopic ultrasound and deep biopsy diagnostic criteria of subepithelial upper gastrointestinal tract lesions

LIST OF ABBREVIATIONS

AFIP – *Armed Forces Institute of Pathology*

CI – *confidence interval*

CH-EUS – *contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography*

HPF – *high-power field*

ESD – *endoscopic submucosal dissection*

ESGE – *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

EUS – *endoscopic ultrasound*

EUS-EG – *endoscopic ultrasound elastography*

EUS FNA – *endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration*

EUS FNB – *endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy*

GIST – *gastrointestinal stromal tumour*

DB – *deep biopsy*

ICC – *interstitial cells of Cajal*

KIT – *receptor tyrosine kinase*

CT – *computed tomography*

MRI – *magnetic resonance imaging*

NET – *neuroendocrine tumour*

NIH – *The National Institute of Health*

NPV – *negative predictive value*

OR – *odds ratio*

SEL – *subepithelial lesion*

SLI – *subepithelial lesion index*

PDGFRA – *platelet derived growth factor receptor*

PPV – *positive predictive value*

ROC – *receiver operating characteristic*

GSEL – *gastric subepithelial lesion*

SPSS – *statistical package for social sciences*

UGT – *upper gastrointestinal tract*

INTRODUCTION

Topic and novelty

The term upper gastrointestinal tract (UGT) subepithelial lesions (SELs) is applied to a mass or a bulge covered by normal-appearing mucosa, identified during upper endoscopy. These SELs are usually found incidentally. The incidence for gastric SELs (GSLs) was reported as 0.36% (1). According to our data the prevalence of SELs in the UGT was 1.37% and most of them were diagnosed in the stomach – 73 % (2). The differentiation between benign and malignant lesions is of great clinical importance. The accurate diagnosis can be challenging because of the insufficient diagnostic yield of the upper endoscopy, endoscopic ultrasound (EUS) and different types of biopsy. The management depends on the diagnosis determined by using various diagnostic methods. The GISTs are the most common mesenchymal neoplasms in the gastrointestinal tract and are most regularly found in the stomach. The risk of progression and metastases depends on GISTs size, location, and their mitotic rate. According to Miettinen et al. the malignant risk of GISTs could be non-existent, very low, low, moderate or high (3). Contrary to GISTs, leiomyomas are benign SELs and are mostly located in the esophagus. However, a few cases of GISTs could be found in the esophagus and

leiomyomas in the stomach (4-6). For the establishment of a more accurate diagnosis, it is vital to apply an appropriate treatment or a subsequent follow-up. Thus, it is not enough only to perform EUS (7). According to this study in 42.9% of cases, in which preoperative EUS was conducted but without a histological examination after surgery, they appeared to be benign. It seems that preoperative biopsy of SELs should be performed. However, there is no single management algorithm of these lesions. Could we increase the accuracy of EUS in a diagnosis of SELs? In our study we aimed to evaluate endoscopic and EUS features in a differential diagnosis of GISTs and leiomyomas in the UGT. We proposed a scoring system with a cut-off value to predict the GIST probability. Indeed, these are only initial retrospective results with some limitations. In view of the advanced EUS imaging techniques, SELs size and different types of SELs, our proposed scoring system should be modified and evaluated in future prospective studies.

The study aim

The study aim was to reveal the efficacy of endoscopic and endoscopic ultrasound (EUS) features for a differential diagnosis of SELs and to evaluate the efficacy of deep biopsy via the endoscopic submucosal dissection (ESD) technique for SELs in the upper gastrointestinal tract.

The main goals

1. To establish the efficacy of endoscopic and endoscopic ultrasound features for a differential diagnosis of SELs.
2. To evaluate the proposed diagnostic scoring table of upper endoscopy and endoscopic ultrasound features in the prediction of GISTs and leiomyomas.
3. To assess the efficacy of deep biopsy for SELs.
4. To compare the prediction of GIST risk after deep biopsy and resected specimens.

The statements to defend

1. The SELs have different endoscopic and endoscopic ultrasound features.
2. GISTs and leiomyomas can be diagnosed accurately combining endoscopic and endoscopic ultrasound features.
3. Deep biopsy is an effective method for the diagnosis of SELs.
4. Deep biopsy is an effective method to predict the GISTs malignancy risk.

Methods

Prior to a prospective study, a retrospective analysis of all subepithelial lesions, diagnosed in the upper gastrointestinal tract, was performed by means of VEGDS at Vilnius University Hospital Santaros klinikos in the period from January 1, 2009 to January 1, 2011. By using key words *submucosal lesion* (before the trial the term preceded a less prevalent subepithelial lesion) only those VEGDS studies were selected from ELI, the conclusions of which contained their mention. The following epidemiological, clinical and other diagnostic characteristics of subepithelial lesions were evaluated: frequency, disposition by gender and age, localization, size, malignancy symptoms, applied methods of diagnostics, treatment and control, the efficacy of traditional and other biopsy methods.

A prospective case series study of 45 SELs in the UGT was undertaken between 2012 and 2015 at Vilnius University Hospital Santaros klinikos. Deep biopsy via the endoscopical submucosal dissection technique in upper gastrointestinal subepithelial lesions was completed in 45 patients. 12 GISTs, 15 leiomyomas and 8 other SELs were histologically confirmed after the deep biopsy. The study protocol was approved by the Vilnius Regional Research Ethics Committee within the Lithuanian Bioethics Committee and a written consent was obtained from all patients (Nr. 158200-07-514-151 (2012-07-03)). Subjects were enrolled into the study if they met the following inclusion criteria: (a) presence of solid subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract; (b) presence of subepithelial lesions with an endophytic or exophytic (meagerly prominent) growth pattern; (c) patients' age between 18 and 80; (d) no coagulation abnormalities (prothrombin > 50% and platelet count more than 50000), no use of anticoagulants; (e) confirmed by a patient's written consent. Exclusion criteria were: (a) refusal to provide informed consent; (b) pregnancy; (c) severe co morbidities.

Upper endoscopy and EUS were performed on an inpatient and outpatient basis with intravenous sedation by one endoscopist before histopathological

confirmation of the SELs. Upper endoscopy was done with Olympus endoscopes (Olympus Evis Exera II GIF-Q165 and GIF-H180). The lesion location, size, grown pattern, the appearance of overlaying mucosa, converging of the folds towards the lesion (Schindler's sign) and consistence were evaluated during the upper endoscopy examination (**figure 2 and figure 3**). EUS was done with radial and linear instruments with the distal water-filled balloon (Olympus GF type UE 160 - AL5 and GF type 140P - AL5). The size, shape, borders, heterogeneity, echogenicity, layer of origin, marginal halo sign, cystic changes, calcifications were recorded (**figure 2 and figure 3**). The SEL size was measured in millimetres. Lesions with equal vertical and horizontal measurements or the vertical measure exceeding $\frac{3}{4}$ of the horizontal one were considered if they had a round shape. In other cases, the lesion shape was considered to be oval or other type. The echogenicity of the lesion was established visually comparing it with the surrounding muscularis propria layer (IVth layer, figure 1). If the lesion was slightly "brighter" as compared with the surrounding muscle layer, we termed it hypoechogenic hyperechogenic (hypoechogenic "hyper"). If the lesion's echogenicity was equal to the IVth layer, we termed it as hypoechogenic isoechogenic (hypoechogenic "iso"). If the lesion was slightly "darker" as compared to the IVth layer, we termed it hypoechogenic hypoechogenic (hypoechogenic "hypo"). The lesion with the marginal halo sign had a hypoechogenic ring around the lesion's peripheral part and a slightly hypoechogenic "hyper" central part. In order to standardize a diagnostic approach of GISTs and leiomyomas we assigned scores for 7 endoscopic and EUS features. Scores are provided in **table 6**.

Deep biopsy via the endoscopical submucosal dissection technique was carried out by one experienced endoscopist, specialized in performing ESD for other gastric lesions. Deep biopsy (**figure 4**) was performed under the direct endoscopic view (GIF-1 TQ 160; Olympus, Tokyo, Japan) in various sizes of SELs (very small ≤ 1 cm, small 1-2 cm and large ≥ 2 cm). To obtain a better localization for biopsy in most cases, a transparent cap (Olympus, reusable straight distal attachment) was used. Incision of the overlying layers in the most prominent lesion part was done without the injection of epinephrine saline solution. Several types of electro-surgical knives were employed (Triangle tip KD-640L, Dual knife KD-650L, Hook knife KD-620LR; Olympus). The aim of the dissection was to disclose the subepithelial lesion and to create enough area for forceps to perform direct biopsies. Multiple biopsies were obtained by means of a reusable large round cup with needle biopsy forceps FB-50K-1 and reusable round cup biopsy forceps FB-25K-1, Olympus. In most cases the incision site was not fully

closed. After the biopsies a prophylactic endoscopic hemostasis was performed using the injection of epinephrine diluted with saline solution 1: 20000, hot biopsies (AF 2423 DG, Alton), clipping (EZ Clip, HX-110 QR, standard clip, Olympus) or, in a few cases, by ligating the lesion (ligating device HX-21L-1, 13 mm loop, Olympus). For all patients an intravenous single esomeprazole infusion in a dosage of 40 mg was prescribed the same day after the procedure and per oral later. In order to eliminate a late post biopsy bleeding, a repeated endoscopic examination and full blood count were conducted the next day of the procedure, so was a telephone survey in a week. The deep biopsy complications were defined as indicating non-intensive bleeding (bleeding stopped spontaneously without hemostasis), intensive bleeding (bleeding requiring endoscopic hemostasis with epinephrine injection, coagulation, clipping or ligation) and perforation (free air visible on abdominal scan).

Statistical analysis

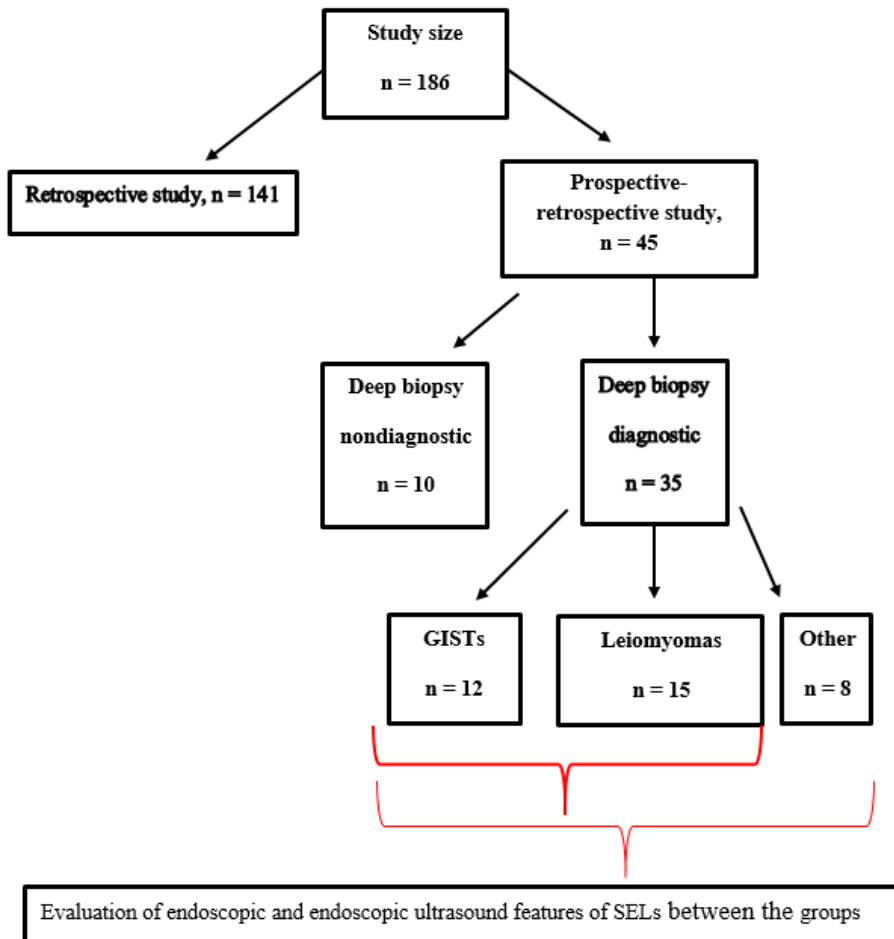
The statistical calculations were performed using the SPSS version 20.0 for Windows software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics for categorical and discrete variables are presented by absolute and relative frequencies, as for continuous variables, by the mean values, standard deviation (SD) and ranges. The differences in gender and the EUS findings between leiomyomas and GISTs were assessed using the χ^2 test or Fisher's exact test. The differences between the means of the continuous variables were tested using Mann-Whitney test. Receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to examine the diagnostic test performance and AUC (area under the ROC curve) was assessed. Youden index was computed to estimate variables cut-off values. In order to assess the impact of independent variables on the dependent variables, single and multiple regression models were produced. The histopathological values of GIST between the deep biopsy and after the resection were compared by means of Wilcoxon's matched-pairs signed-rank test. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

By means of G*Power program (142) *a priori* analysis was performed prior to the study. One of its key objectives was to evaluate the diagnostic efficacy of deep biopsy. Theory alleges that deep biopsy, performed using similar to our methods, proves diagnostic in 90 per cent of cases (95 %. CI: 80.7–99 %.). Our study anticipated diagnostic deep biopsy to attain ≥ 75 per cent of cases. The completion of calculations via G*Power program, the significance level being denoted by $\alpha=0.05$ and value by $\beta=0.90$, the

achieved sample size of the planned study was 43. Deep biopsy sample size calculation is presented in **figure 5**.

G*Power post hoc sample size analysis revealed that sample size 27 was adequate ($\alpha=0.05$, $\beta=0.87$, effect size 0.6). The null hypothesis was that EUS accurate for the GIST diagnosis in 50% of the cases and the alternative hypothesis was that EUS could accurately differentiate GIST in 80% of cases (**figure 6**).

RESULTS



Scheme 1. The study flow chart

Retrospective analysis of subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract

From January of 2009 to January of 2011, 10284 VEGDS studies were carried out at Vilnius University Hospital Santaros klinikos. The frequency of subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract comprised 1.37 per cent (n=141). The majority of SELs n=107(76%) were located in the stomach as mean (≤ 10 mm) n=79 (56%), the diagnosis after the endoscopic analysis being obscure in n=97 (68.8%). Standard biopsy proved diagnostic only in n=18 (12.8%).

Prospective and retrospective analysis of subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract

The main characteristics of the study population are summarized in **table 1**. Further results are being analysed by classifying them into four groups.

1. Deep biopsy was diagnostic in 35 cases. Evaluated were all histologically verified endoscopic and EUS differences of deep biopsy subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract in n=34 cases. They comprised GISTs n = 12, leiomyomas n = 15 and other etiologies n = 7 (lipomas n = 2, ectopic pancreas n = 2, Brunner's gland hyperplasia n = 1, mesenchymal tumour with low malignant potential n = 1, neuroendocrine tumour n = 1).
2. Evaluated were only histologically verified endoscopic and EUS differences of deep biopsy in GISTs and leiomyomas n = 27, the former making up n = 12, the latter - n = 15.
3. Assessed was the differential diagnostics of GISTs and leiomyomas by applying the scoring table of significant endoscopic and endoscopic ultrasound characteristics.
4. Evaluated were the diagnostic accuracy of deep biopsy (n = 45) and its decisive factors. The significance of deep biopsy in the determination of pre-operational risk of malignant GIST behaviour in comparison to the post-operational GIST risk was also discussed.

First part of the results

First of all, data of 35 patients with histologically confirmed GISTs (n=12), leiomyomas (n=15) and other SELs (n=8) were analysed.

Location of the SEL (p=0.001), its colour after deep biopsy (p=0.00), consistency (p=0.01), convergence of the folds towards the SEL (p=0.043), the shape of the lesion revealed after EUS (p=0.031), echogenicity of the SEL (p=0.00), heterogeneity (p=0.049), the marginal halo sign (p=0.043), correct prediction of the preliminary diagnosis of the SEL (p=0.001) were with the significant difference between GISTs, leiomyomas and other SELs

Second part of the results

Secondly, data of 27 patients with histologically confirmed GISTs (n=12) and leiomyomas (n=15) were analysed. Clinical features of patients with GISTs and leiomyomas are shown in **table 2**.

Location of the SEL (p=0.006), the colour of the SEL after the deep biopsy (p=0.024), the shape of the lesion revealed after EUS (p=0.013), echogenicity of the SEL (p=0.01), heterogeneity (p=0.022), correct prediction of the preliminary diagnosis of the SEL (p=0.00) indicated a significant difference between GISTs and leiomyomas.

Patients' median age was 58.67 ± 12.47 years (range 26-82 years). Patients with GISTs were older by 11.10 years (p=0,014). 74.1% of patients were females. Rates of GISTs and leiomyomas did not differ between males and females.

A location of GISTs and leiomyomas was different. 83.3 % of GISTs were located in the stomach mostly involving the stomach body, followed by subcardia and antrum. 53.3 % of leiomyomas were located in oesophagus and 46.7% of leiomyomas were located in the stomach, most frequently affecting the cardia and subcardia of the stomach. Mean size of the SELs was 23.44 ± 11.83 mm (range 7-50 mm).

The colour of overlaying mucosa did not differ from the colour of surrounding mucosa in all GISTs and leiomyomas. In the majority of cases there were no ulcerations of the covering mucosa. 91.7% of GISTs and 73.3% of leiomyomas had a very prominent endophytic endoluminal grown pattern. Schindler's sign (converging of the folds towards the lesion) was positive in 25% of GIST cases (**table 3**).

More frequently GISTs were round in shape in comparison with that of leiomyomas. Heterogeneity of the SEL was observed more frequently in GISTs than in leiomyomas (p=0.022). A hypoechoogenic hyperechoogenic

image was more frequently seen in GISTs, however, hypoechogenic hypoechogenic image was more frequently observed in leiomyomas ($p=0.008$). Marginal halo was observed in 25% of GISTs with no statistically significant difference comparing it to leiomyomas group (**table 4**).

Receiver operating characteristic (ROC) curves were created to assess the discriminative value of tumour shape, heterogeneity, echogenicity and tumour location other than in oesophagus for predicting the GIST (**figure 1**)

Echogenicity (AUC: 0.82 (0.66, 0.98) and tumour shape (AUC: 0.81 (0.64, 0.97) demonstrated good predictive features. Heterogeneous EUS image (AUC: 0.73 (0.53, 0.93) and tumour location other than in oesophagus (AUC: 0.77 (0.59, 0.95) showed satisfactory predictive feature (**table 5**).

The third part of the results

We were not able to detect one or two EUS features specific for GISTs that would differentiate GISTs and leiomyomas. But the complex of EUS features could be helpful in diagnosing GISTs and differentiating GISTs and leiomyomas. As it was mentioned in the material and methods part of the paper, in order to standardize a diagnostic approach of GISTs and leiomyomas, we assigned scores for 7 endoscopic and EUS features (**table 6**).

Mean total score in case of GISTs was significantly higher than that in leiomyomas group: 3.25 ± 1.71 and 0.53 ± 0.83 ($p<0.0001$) respectively. Increment by 1 score increased the odds ratio for GISTs by 5.87 times (95% CI 1.63 - 21.11) ($p=0.007$).

Total score demonstrated very good discriminatory features of GISTs against leiomyomas with the area under ROC 0.942 (95% CI 0.858 – 1.000). The cut-off value of 1.5 total score had 83.3% sensitivity and 93.3% specificity in diagnosing GISTs. This value was named the subepithelial lesions index (SLI).

The fourth part of the results

Deep biopsy via ESD technique for upper gastrointestinal tumours was done in 45 patients. Biopsies were mostly taken from lesions located in the stomach ($n=30$), followed by a decreasing number in other locations: esophagus ($n=11$) and duodenum ($n=4$). Deep biopsy via the ESD technique was diagnostic in 35 of 45 patients (77.8%; 95% CI, 62.9-88.8%). The diagnostic yield for SELs in 27 of 29 patients with the clear endophytic shape increased to 93.1 (95% CI: 77.2-99.1%).

Factors affecting the deep biopsy effectiveness in non-diagnostic and diagnostic groups are summarized in **table 7**. An evident endophytic appearance of a subepithelial lesion, a mean number of biopsied samples 6.85 ± 1.42 and a total size in length of all samples per case 19.76 ± 7.58 mm were the main criteria influencing the positiveness of deep biopsy ($p=0.002$; $p=0.045$; $p=0.032$). The pathological diagnoses are shown in **table 8**. Most of the cases were leiomyomas 33.3 % ($n = 15$), followed by GISTs 26.7 % ($n = 12$).

Deep biopsy was unachievable in all cases to correctly identify the mitotic count and the risk of GISTs because of insufficient high power fields (HPF), revealed by the pathological examination of biopsied specimens in **table 9** and **table 10**.

Deep biopsy complications were: non-intensive bleeding 57.8% ($n=26$), intensive bleeding 2 8.9% ($n=4$) and perforation 2.2% ($n=1$), which was suspected after non-diagnostic deep biopsy for the lesion with exophytic growth pattern and confirmed as free air visible on an abdominal scan. An urgent surgery was performed. The patient follow-up was performed with an upper endoscopy the next day after biopsy and the telephone survey was conducted in a week. There were only 2 cases of not severe bleeding (Forrest IIB) from the deep biopsy site on the next day after the procedure and no complications were noticed a week later.

Table 1. The main characteristics of the study population

Parameter	Result
Patients, n	n= 45
Age, years	
Mean \pm SD	58.84 \pm 11.99
Median (range)	61 (26–82)
Gender, n (%)	
Male	16 (35.6)
Female	29 (64.4)
Size EUS, mm	
Mean \pm SD	20.47 \pm 11.13
Median (range)	15 (7–50)
Localization, n (%)	
Esophagus	11 (24.4)
Stomach	30 (66.7)
Duodenum	4 (8.9)

Table 2. Clinical features of patients with GISTs and leiomyomas

Variables	GIST	Leiomyomas	p-value
Age, years	64.83 ± 9.52	53.73 ± 12.60	0.014
Gender, n (%)			
Male	2 (16.7)	5 (33.3)	0.326
Female	10 (83.3)	10 (66.7)	
Clinical symptoms, n (%)			
Absent	2 (16.7)	7 (46.7)	0.217
Present	10 (83.3)	8 (53.3)	

Table 3. Endoscopic features of patients with GISTs and leiomyomas

Variables	GIST	Leiomyomas	p-value
Location, n (%)			0.006
Oesophagus	0	8 (53.3)	
Stomach	10 (83.3)	7 (46.7)	
Duodenum	2 (16.7)	0	
Stomach lesion localization, n (%)			
Cardia	0	3 (42.9)	0.288
Subcardia	3 (30.0)	2 (28.6)	
Fundus	1 (10.0)	0	
Body	4 (40.0)	1 (14.3)	
Pylorus	2 (20.0)	1 (14.3)	
Lesion mean size, mm	26.25±12.27	19.46±10.78	0.110
Endoscopic size groups n(%)			0.648
≤ 10 mm	1 (8.3)	3 (23.1)	
10-20 mm	3 (25.0)	4 (30.8)	
≥ 20 mm	8 (66.7)	6 (46.2)	
Growth pattern, n (%):			0.342
Endophytic	11 (91.7)	11 (73.3)	
Exophytic	1 (8.3)	4 (26.7)	
Ulceration of mucosal layer, n (%)			0.569
Absent	10 (83.3)	14 (93.3)	
Present	2 (16.7)	1 (6.7)	
Schindler's sign, n (%)			0.075
Absent	9 (75.0)	15 (100)	
Present	3 (25.0)	0	
Lesion consistence, n (%)			0.444
Firm	11 (91.7)	15 (100.0)	
Soft	1 (8.3)	0	

Table 4. Endoscopic ultrasound features of patients with GISTs and leiomyomas

Variables	GIST	Leiomyomas	p-value
Lesion mean size, mm	25.25 ± 11.41	22.00 ± 12.35	0.489
EUS size groups n(%)			0.651
≤ 10 mm	1 (8.3)	3 (20.0)	
10-20 mm	3 (25.0)	5 (33.3)	
≥ 20 mm	8 (66.7)	7 (46.7)	
Lesion shape, n (%)			0.016
Round	5 (41.7)	0	
Oval	7 (58.3)	10 (66.7)	
Circular	0	4 (26.7)	
Other	0	1 (6.7)	
Layer, n (%)			0.369
II	0	2 (13.3)	
III	3 (25.0)	1 (6.7)	
IV	9 (75.0)	11 (73.3)	
Unknown	0	1 (6.7)	
Lesion borders, n (%)			0.662
Regular	8 (66.7)	12 (80.0)	
Irregular	4 (33.3)	3 (20.0)	
Heterogeneity, n (%)			0.022
Heterogeneous	8 (66.7)	3 (20.0)	
Homogenous	4 (33.3)	12 (80.0)	
Echogenicity, n (%)			0.008
Hypoechoogenic hyperechoogenic	6 (50.0)	1 (6.7)	
Hypoechoogenic isoechoogenic	6 (50.0)	8 (53.3)	
Hypoechoogenic hypoechoogenic	0	6 (40.0)	
Marginal halo, n (%)			0.075
Absent	9 (75.0)	15 (100.0)	
Present	3 (25.0)	0	
Cystic changes, n (%)			0.188
Absent	10 (83.3)	15 (100.0)	
Present	2 (16.7)	0	
Calcification, n (%)			0.683
Absent	9 (75.0)	9 (60.0)	
Present	3 (25.0)	6 (40.0)	

Table 5. Tumour location and EUS features for predicting GIST

EUS feature	AUC	AUC 95 % CI	p-value
Tumour shape	0.806	0.642 – 0.969	0.007
Heterogeneity	0.733	0.534 – 0.932	0.040
Echogenicity	0.817	0.658 – 0.975	0.005
Tumour location other than in oesophagus	0.767	0.585 – 0.948	0.019

Table 6. The proposed diagnostic scoring table of the endoscopic and EUS features in the prediction of GIST

Parameter	Score
Localization:	
Esophagus, stomach (cardia)	0
Stomach (other parts) and duodenum	1
The converging of folds towards the lesion (Schindler’s sign):	
No	0
Yes	1
The shape of the lesion:	
Oval or other	0
Round	1
EUS heterogeneity	
Homogeneous	0
Heterogeneous	1
EUS echogenicity (comparing with 4 th layer echogenicity)	
Hypoechoogenic hypoechoogenic and isoechoogenic	0
Hypoechoogenic hyperechoogenic	1
EUS “halo” sign	
No	0
Yes	1
EUS cystic changes (anechoic spaces)	
No	0
Yes	1

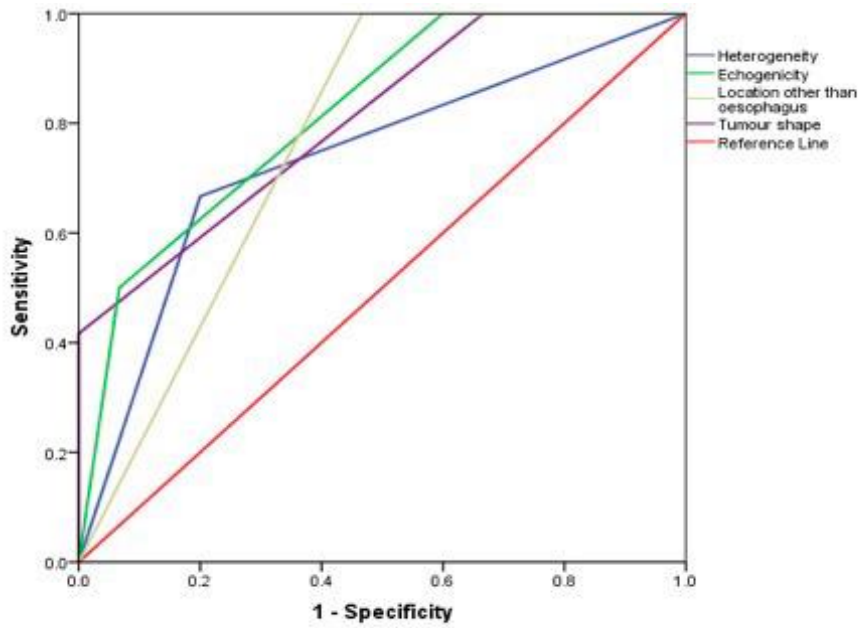


Figure 1. ROC of tumour location and EUS features for predicting GIST

Table 7. Factors affecting the deep biopsy effectiveness in non-diagnostic and diagnostic groups

Parameter	Biopsy		p value
	Non-diagnostic (n=10)	Diagnostic (n=35)	
Age, years			
Mean± SD	60.3 ± 10.85	58.43 ± 12.41	0.978
Median(range)	58 (45–77)	61 (26–82)	
Age > 60, n (%)	5 (50)	19 (54.3)	1
Gender, n (%)			
Male	6 (60)	10 (28.6)	0.131
Female	4 (40)	25 (71.4)	
Size EUS, mm			
Mean ± SD	16.5 ± 9.55	21.6 ± 11.41	0.128
Median (range)	13.5 (7–37)	16 (7–50)	
Size EUS, n (%)			
≤ 10 mm	4 (40)	5 (14.3)	0.232
10–19 mm	3 (30)	14 (40)	
≥ 20 mm	3 (30)	16 (45.7)	
Number of biopsies			
Mean ± SD	5.56 ± 1.74	6.85 ± 1.42	0.045
Median (range)	5 (2–8)	7 (4–10)	
Total biopsy size (mm)			
Mean ± SD	12.56 ± 7.84	19.76 ± 7.58	0.032
Median (range)	12 (2–24)	20 (4–35)	
Localization, n (%)			
Esophagus	2 (20)	9 (25.7)	0.631
Stomach	8 (80)	22 (62.9)	
Duodenum	0 (0)	4 (11.4)	
Shape, n (%)			
Prominent	2 (20)	27 (77.1)	0.002
Non-prominent	8 (80)	8 (22.9)	
Complications, n (%)			
No	2 (20)	12 (34.3)	0.297
Non-intensive bleeding	6 (60)	20 (57.1)	
Intensive bleeding	1 (10)	3 (8.6)	
Perforation	1 (10)	0 (0)	
EUS layer			
II	2 (20)	4 (11.4)	0.745
III	3 (30)	7 (20)	
IV	5 (50)	22 (62.9)	
Unknown	0 (0)	2 (5.7)	

Table 8. The pathological results of deep biopsy

Histology	Results, n (%)
GIST	12 (26.7)
Leiomyoma	15 (33.3)
Lipoma	2 (4.4)
Ectopic pancreas	2 (4.4)
Brunner's gland hyperplasia	1 (2.2)
Mesenchymal tumour with low malignant potential	1 (2.2)
Neuroendocrine tumour	1 (2.2)
Esophageal cyst	1 (2.2)
Diagnostic	35 (77.8)
Non-diagnostic	10 (22.2)

Table 9. Prediction of GIST risk after deep biopsy and resected specimens

Variable	Biopsy	After resection	p - value
Size (EUS vs resection)			
Mean ± SD	20,47 ± 11,99	29,7 ± 22,31	0,257
Median (range)	15 (7–50)	22 (8–100)	
Mitotic rate			
Mean ± SD	0,92 ± 1	5,31 ± 5,81	0,003
Median (range)	1 (0–3)	4 (1–20)	
HPF			
Mean ± SN	36,33 ± 16,51	50 ± 0	0,018
Median (range)	42,5 (3–50)	50 (50–50)	

Table 10. Prediction of GIST risk after deep biopsy and resected specimens

Nr.	Location	EUS Size (mm)	After deep biopsy			After resection size (mm)	After resection		
			Mitotic rate	HPF	Risk (Miettinen&Lasota)		Mitotic rate	HPF	Risk (Miettinen&Lasota)
1	Stomach	26	1	50	Very low	20	2	50	None
2	Stomach	26	0	27	Unknown	22	1	50	Very low
3	Stomach	31	0	48	Unknown	25	4	50	Very low
4	Stomach	45	1	40	Unknown	–	–	–	–
5	Duodenum	15	0	11	Unknown	14	1	50	None
6	Duodenum	35	1	39	Unknown	37	2	50	Very low
7	Stomach	40	2	45	Unknown	50	5	50	Very low
8	Stomach	27	2	50	Very low	63	7	50	High
9	Stomach	11	3	50	None	12	15	50	None?
10	Stomach	13	1	50	None	22	2	50	Very low
11	Stomach	24	0	23	Unknown	15	1	50	None
12	Stomach	10	0	3	Unknown	8	4	50	None

DISCUSSION

Subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract are a rare condition. In most cases they are diagnosed randomly during the upper endoscopy and are asymptomatic. If the lesion is smaller than 10 mm, an endoscopic follow-up within 1 year could be considered. In case of growth or becoming larger than 10 mm, the EUS should be performed. After endoscopy and EUS it is possible to make a definitive, presumptive or uncertain diagnosis of SELs. In case of last two presumptive or uncertain diagnoses of SELs, we try to find answers to the following questions: What is the best management option for the patient at this point? When should we perform the biopsy of SEL? When should we perform the treatment directly even without preoperative pathologic verification? What are the need and the intention of the patient to treat the lesion?

Several management algorithms and guidelines of SELs were produced (9-16). Recently the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guidelines regarding indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology have been published (17). Bite-on-bite biopsy should be the first diagnostic procedure for SELs. If the results are non-diagnostic, then EUS-guided biopsy could be applied in such clinical situations: 1) asymptomatic hypoechoic SEL ≥ 20 mm of the stomach or gastroesophageal junction if surveillance is being considered; 2) targeted therapy of suspected GISTs is being considered; 3) if there are suspicions of carcinoma, neuroendocrine tumour, lymphoma, intramural metastasis. ESGE do not recommend EUS-guided sampling of SELs in the following clinical situations: 1) symptoms making resection necessary; 2) small (<20 mm) SELs located in the esophagus or stomach; 3) pathognomonic EUS appearance of a lipoma or duplication cyst; 4) patient is not a candidate for treatment. European Society for Medical Oncology (ESMO) recommends that when the SELs in UGT are < 2 cm and the etiology is unknown, the standard approach will be EUS assessment followed by a follow-up, reserving excision for patients whose tumour increases in size or becomes symptomatic. The standard approach to tumours ≥ 2 cm in size is biopsy/excision, because they are associated with a higher risk of progression if confirmed as GIST (16). However, recommendations are weak with a low quality of evidence. There is no strong evidence to establish how often a follow-up examination should be performed when SELs are < 2 cm. According to these guidelines and a practical standpoint the critical size of SELs is 2 cm. If the SEL is ≥ 2 cm the treatment could be performed even without preoperative biopsy. However, it

seems it is not enough to perform only EUS (7). The results of this study revealed that in 42.9% of SELs (> 2cm) in which preoperative EUS was performed but without a histological examination after surgery, they appeared to be benign. It seems that preoperative biopsy of SELs should be performed. Overall the diagnostic accuracy of EUS in diagnosing SELs using histopathology as a gold standard was 49%, 48%, 45.5%, 66,7% (18-21). The accuracy of EUS for GIST – 77.1%, neuroendocrine tumour – 50%, ectopic pancreas – 50%, inflammatory fibroid polyp – 100%, leiomyoma – 25% (21). What are the factors of inaccurate diagnosis of SELs after EUS examination? How could we increase EUS accuracy? In our study we aimed, in part, to approach these questions. This has also been done in other studies (5, 22-25).

First of all data of 35 patients with histologically confirmed GISTs (n=12), leiomyomas (n=15) and other SELs (n=8) were analysed. Location of the SEL (p=0.001), the colour of the SEL after the deep biopsy (p=0.00), consistency (p=0.01), convergence of the folds towards the SEL (p=0.043), the shape of the lesion revealed after EUS (p=0.031), echogenicity of SEL (p=0.00), heterogeneity (p=0.049), the marginal halo sign (p=0.043), correct prediction of the preliminary diagnosis of SEL (p=0.001) were with the significant difference between GISTs, leiomyomas and other SELs.

Our study sample (n=27) was specific as we evaluated the endoscopic and EUS features of GISTs (n=12) and leiomyomas (n=15) with the mean size 23.44 ± 11.83 mm (range 7-50 mm). According to our data GISTs and leiomyomas were the main pathological diagnoses confirmed after the deep biopsy via ESD technique [8]. We prospectively evaluated the endoscopical and EUS features of SELs before deep biopsy. Combining all these features we made the presumptive diagnosis of SELs. In the GIST and leiomyomas groups the diagnosis was correct in 81,8% (p=0.001) of cases. So we decided to find out the numerical value for these results with the aim to propose a scoring system with a cut-off value to predict the GIST probability. Retrospectively we created the scoring table with seven endoscopic and EUS parameters (**table 6**). Four SELs features, e.g. localisation, shape, heterogeneity, echogenicity, were significantly different between two groups of GIST and leiomyomas. No GIST was diagnosed in the oesophagus and the stomach cardia. GISTs more frequently were: round in shape, heterogenic, hypoechogenic hyperechogenic in comparison with leiomyomas. Hypoechogenic hypoechogenic image was more frequently observed in leiomyomas. Hypoechogenic isoechogenic image was equally observed in both lesions. Other three features – Schindler’s sign, EUS “halo” sign and EUS anechoic spaces were observed only in GISTs. Nevertheless,

these three features were not significant ($p=0.075$, $p=0.075$, $p=0.188$) and the number of cases was small ($n=3$, $n=3$, $n=2$). It was controversial to choose which type of features could be accurate in making a scoring system and which score value for each feature could be optimal (table 5). Mean total score in case of GISTs was significantly higher than that in leiomyomas group: 3.25 ± 1.71 and 0.53 ± 0.83 ($p<0.0001$) respectively. Increment by 1 score increased the odds ratio for GISTs by 5.87 times (95% CI 1.63 - 21.11) ($p=0.007$). Total score demonstrated very good discriminatory features of GISTs against leiomyomas with the area under ROC 0.942 (95% CI 0.858 – 1.000). The cut-off value of 1.5 total score had 83.3% sensitivity and 93.3% specificity in diagnosing GISTs.

In the examination of SELs the most important aim is to differentiate GISTs from other hypoechogenic SELs. The gold standard to do this is with the help of an immunohistochemical analysis of biopsied specimens. Several biopsy methods for this purpose could be applied, such as: A. endoscopy controlled biopsies with small and large-capacity forceps using a bite-on-bite technique; B. “unroofing” and “keyhole” techniques; C. “deep” endoscopy controlled biopsies using the endoscopic submucosal dissection technique or mucosal-incision assisted biopsy (MIAB); D. EUS-guided, such as single-incision needle-knife biopsy (SINK), fine-needle aspiration (FNA) and trucut biopsy (TCB). Diagnostic yield proved to differ accordingly 17-100% (7, 31-42). In the retrospective and prospective studies diagnostic yield of EUS-FNA and EUS-TCB ranges from 43% to 100% and from 53% to 82% in the latter (12). These biopsy methods became standard (especially EUS-FNA) for the acquisition of a tissue from the SELs. However, some disadvantages do exist, such as an insufficient tissue sample for immunohistochemical (IHC) staining and determining the mitotic index, especially for the evaluation of the malignant potential of the GIST (26-30).

Biopsy of the SEL with the “bite-on-bite” technique in the most of the cases was non-diagnostic in our institution. So our aim was to find out the best option for the final pathological diagnosis of these SELs. Deep biopsy via endoscopic submucosal dissection technique (DB via ESD) ($n=45$) to the SEL was performed with a clear endophytic and not very prominent or exophytic shape. The overall diagnostic yield was 77.8% (95% CI, 62.9-88.8%), which is less if compared to other studies (7, 31-33). However, the diagnostic yield for SELs with the clear endophytic shape increased to 93.1 (95% CI: 77.2-99.1%).

No solution to the overlying layers of the SEL was injected before the incision. After the injection in some cases of SELs with a not very prominent shape, they became more flattening and it was difficult to locate an adequate

incision location. This could have influenced a higher immediate non intensive bleeding rate during biopsy in 26 of 45 patients (57.8%). Intensive bleeding occurred in 4 patients and 1 perforation (the SEL was with an exophytic grown pattern). In most cases the incision site was not fully closed with clips. In cases of persistent bleeding or prevention clipping or partial ligation of the SEL after the deep biopsy was used. The risk of possible delayed post biopsy bleeding was also evaluated. Only in 2 cases the blood clots in the post biopsy site without active bleeding were spotted the next day after the procedure and overall no complications after one week were noticed.

GISTs are the most common mesenchymal neoplasms in the gastrointestinal tract and are most commonly found in the stomach. To differentiate them from other SELs, immunohistochemical analysis is required. The risk of progression and metastases depend on GISTs size, location, mitotic rate (3). According to Miettinen and Lasota the malignant risk of GISTs could be non-existent, very low, low, moderate and high. In our study 12 cases of GISTs were diagnosed and 11 of them had surgical or combined surgical and ESD resection with en bloc specimens for a pathological examination. The tumour size was correctly determined during endoscopic ultrasound comparing it with the postoperative specimen size (**table 9**). In all cases an immunohistochemical analysis could be done in the biopsy material. However, the overall size of the post biopsy samples was insufficient in all cases to receive 50 HPF „high power fields“(**tables 9, 10**) and to determine the true lesion risk preoperatively. It was possible to evaluate a mitotic index only in four cases (1, 8, 9 and 10). Nevertheless, the risk of lesions in 8th case was underscored with the mitotic rate 2/50 HPF and with a very low risk after the deep biopsy comparing it to the higher mitotic rate 7/50 HPF and a high risk of disease progression after the resection. In 9th GIST the mitotic rate was 15/50 HPF. According to Miettinen and Lasota, it is a rare group of tumours with few cases and with probably 0% risk. Therefore, if compared to other studies, our results in determining GIST mitotic rate were lower (7, 31-42). The factors influencing it could be: first - too small a size of the lesion, second – a hard structure of the GIST made biopsy forceps glissade from the surface and it was difficult to grasp the sample, third – the type of biopsy forceps.

There are some limitations of the present study. It was a prospective - retrospective study and needs larger sample size. The scoring was evaluated only for GIST and leiomyomas. How could we deal with other types of hypoechogenic SELs? The echogenicity of the SELs was not measured. The evaluation of this feature was only visual and was performed only by one

investigator. The risk of the inter-observer disagreement is potential. In the case of SEL with hypoechogenic isochogetic image it is difficult to differentiate GIST from the leiomyoma, because in both groups this feature was almost equally observed. It could influence the accuracy of our diagnostic approach towards scoring the prediction of GISTs with false positive or negative results. However, this drawback was resolved combining the complex of EUS and endoscopic features in diagnosing GISTs and differentiating them from leiomyomas. Our study analysed the SELs, with the mean size of 23.44 ± 11.83 mm and most of them had a regular form. For the larger size of lesion with irregular margins and/or other EUS features the scoring should be modified because the size by itself is a very strong prediction feature.

The limitations of the present study concerning deep biopsy were present. Firstly, no comparison with other biopsy methods was made. Secondly, it was done in a single tertiary centre. Thirdly, most procedures were performed by one physician who had an experience with ESD, and it is difficult to know what complication rate and what diagnostic yield could be acquired in other centres without such experience.

Overall, not all the questions related to the management of SELs are answered. Why do we need to improve EUS accuracy? How could it influence the advanced EUS imaging, e.g. contrast-enhanced harmonic EUS, EUS-guided elastography, EUS-guided needle-based confocal laser endomicroscopy? On the other hand, with regard to the strategy how to treat all the hypoechogenic SELs ≥ 1 cm with a diagnostic/therapeutic intention, there is no need of such EUS imaging improvement. Nevertheless, there is no high quality evidence concerning the management of SELs. The methods are debatable and the risk-benefit ratio and the cost-effectiveness of the approach towards these lesions need to be considered. The GISTs are the most common mesenchymal neoplasms in the gastrointestinal tract and are mainly prevalent in the stomach. Our aim was to predict the GIST probability after endoscopic and EUS evaluations. In case of high probability of GIST larger than ≥ 2 cm, we could more accurately recommend the treatment even without a preoperative biopsy. In case of high probability of GIST in size 1-2 cm, we could suggest a better follow-up schedule. However, as an option, the patient could choose to undergo a histological assessment with a diagnostic/therapeutic intention. In uncertain cases of SELs after EUS, the biopsy of lesions proves reasonable particularly if size is larger than 2 cm.

Finally, we have created only a recommended scoring system which needs to be discussed, corrected and validated after future prospective cohort studies in an attempt to optimise the management of SELs.

Upper gastrointestinal endoscopy and EUS are the cornerstone methods in the management of SELs. Their diagnostic accuracy for a differential diagnosis of GISTs and leiomyomas is sufficient. In order to standardize a diagnostic approach of GISTs and leiomyomas scores for 7 endoscopic and EUS features were assigned. A cut-off value of 1.5 total score revealed 83.3% of sensitivity and 93.3% of specificity in diagnosing GISTs. This value was named subepithelial lesions index (SLI). In view of advanced EUS imaging techniques, SELs size and their different types, our proposed scoring system should be modified and evaluated in future prospective studies in order to enhance the management of SELs.

Conclusions

1. Subepithelial lesions differ in view of their endoscopic and endoscopic ultrasound characteristics.
2. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) and leiomyomas are accurately identified by means of endoscopic and endoscopic ultrasound features scoring table. The cut-off value of 1.5 GISTs predicts 83.3 % sensitivity 93.3 % . specificity.
3. Deep biopsy proves to be an effective and safe diagnostic method in analysing subepithelial lesions, particularly those with an endophytic pattern, and in a case of larger quantity of biopsies.
4. Pre-operational risk evaluation of GIST malignancy behaviour after deep biopsy is insufficient.

Practical recommendations

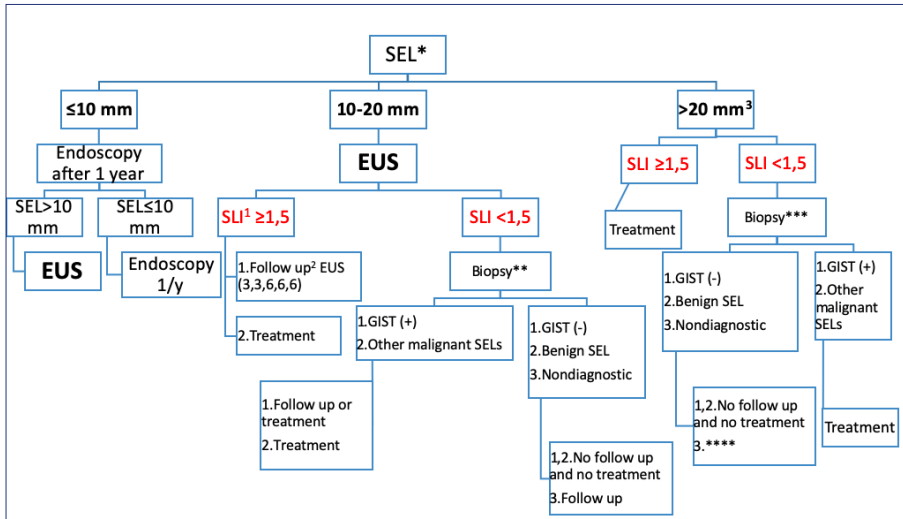
Further, the algorithm of PD diagnostics and treatment is proffered (**Scheme 2**). Its compilation is based on PD size and the subepithelial index (SLI), defined in the course of our research. In the future other diagnostic methods could also be applied for the accomplishment of this algorithm, e.g. EUS intravenous contrast-enhanced media scan, EUS elastography, the diagnostic value of endoscopic ultrasonography intensiveness or, in some cases, transcutaneous abdominal sonography aiming at SEL control. If a SEL is >20 mm, a CT scan is required. The drawback of the algorithm is that it is orientated towards most frequently diagnosed hypoechogenic SELs (leiomyomas and GISTs <35mm), which have proved to be prevalent in deep biopsy cases of our study. The probability persists of other rarer or

infrequent SELs, possible differential, endoscopic and EUS criteria of which, follow the algorithm. In a course of time, advancement risk of small-size SELs (< 20 mm) is not high (2–3.6%). Prospective research failed to assert optimal control intervals, indicated in reference literature. Therefore it is difficult to finally specify the most adequate application of the intervals of repeat testing. Our diagnostic and treatment algorithm of hypoechogenic PDs does not provide details on the nature of the treatment method application. In view of all above-mentioned observations, we assume the proposed PD diagnostics guidelines will enable the unification of pathology management process and prove effective in further research techniques.

Both the algorithm and an authentic diagnostic scoring table of the endoscopic and endoscopic ultrasound features in the prediction of GISTs and leiomyoms, compiled by us, follow:

The proposed diagnostic scoring table of the endoscopic and EUS features in the prediction of GIST. **SLI** (subepithelial lesion index) is calculated by computing the scores of different features.

Parameter	Score
Localization:	
Esophagus, stomach (cardia)	0
Stomach (other parts) and duodenum	1
The converging of folds towards the lesion (Schindler’s sign):	
No	0
Yes	1
The shape of the lesion:	
Oval or other	0
Round	1
EUS heterogeneity	
Homogeneous	0
Heterogeneous	1
EUS echogenicity (comparing with 4 th layer echogenicity)	
Hypoechogenic hypoechogenic and isoechogenic	0
Hypoechogenic hyperechogenic	1
EUS “halo” sign	
No	0
Yes	1
EUS cystic changes (anechoic spaces)	
No	0
Yes	1



Scheme 2. The algorithm of diagnostics and treatment of hypoechoic subepithelial lesions.

¹SLI – subepithelial lesion index

² If a SEL has a clear endophytic pattern, an endoscopic scan may also come handy for the assessment of its dynamics. Future studies could be planned, as well as a follow-up by means of observation via transcutaneous abdominal sonoscopy.

³High-risk SEL characteristics (when treatment is required even if a SEL is of smaller size): ulceration, EUS with an uneven outline, anechogenic areas, echogenic foci, heteroechogeneity, lymphadenopathy.

*SEL EUS in a myenteric plexus, hypoechoic, homogenic, clear-bordered: **leiomyoma**, **granular cell tumour** (localised in oesophagus, altered mucosal colour, molar tooth shape, hypoechoic „hyper“ pattern, border not as clear as that in leiomyomas), **inflammatory fibroid polyp** (unclear border), **NET** and **GIST** (in most cases biopsy is required, the results of which will determine the treatment options).

*SEL EUS in a myenteric plexus, hypoechoic, heteroechogenic, of unclear border: **ectopic pancreas** (in case of the lack of typical endoscopic ectopic pancreas features, biopsy is required).

*SEL EUS in an internal oblique layer, hypoechoic, homogenic, clear-bordered: **inflammatory fibroid polyp** (it is usually unclear-bordered, can

sometimes be either heteroechogenic or hyperechogenic), **NET** (tumour infiltration from a myenteric plexus), **granular cell tumour** (there are no data for treatment strategy, rare cases of malignancy especially if the size is < 2 cm. The treatment should be commenced if the size is > 4 cm, it is symptomatic or is localised in the stomach).

*SEL EUS in an internal oblique layer, hypoechogenic, heteroechogenic, lacking clear borders, anechogenic ligaments, gutters, typical endoscopic features of ectopic pancreas: **ectopic pancreas** (biopsy and treatment are unnecessary). In other cases biopsy is required.

*SEL EUS in an internal oblique layer, hyperechogenic: **lipoma** (biopsy and treatment are unnecessary, only if it is symptomatic).

*SEL EUS in an internal oblique layer, anechogenic with a positive Doppler signal: **a varicose vein**.

*SEL EUS in an internal oblique layer, anechogenic, without a positive Doppler signal: **lymphangioma** (solid component non-existent); **duplication cyst** (the coat comprises three or five layers) (further diagnostics and treatment are unnecessary).

*SEL EUS in a submucosal layer: **NET infiltration, ectopic pancreas, glomus tumour, GIST, leiomyoma, schwannoma** (in most cases biopsy and treatment are required).

** Deep biopsy is controlled via endoscopy if a SEL is of an endophytic pattern. In other cases biopsy is not performed, only observation is recommended.

*** Deep biopsy is controlled via endoscopy if a SEL carries an endophytic pattern, or in a case of EUS-FNB. If a SEL is of an exophytic pattern, it is performed only in a case of EUS-FNB.

**** When $SLI < 1.5$ and biopsy is non-diagnostic or $PD > 20$ mm, the results of other radiological methods (abdomen CT), a patient's health status are to be evaluated (to decide whether treatment should be applied or not). There are several solutions to this problem: a repeat biopsy, diagnostic therapeutic tumour surgery or observation.

REFERENCES

1. Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc* 1991; 5: 20-23.
2. Stanaitis J, Vaicekaskas R, Lipnickas V et al. Significance of Interdisciplinary Cooperation in the Treatment of Upper Gastrointestinal Mucosal and Submucosal Lesions: A Single Centre Experience. *Visceral Medicine* 2012; 28: 425-430.
3. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68.
4. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37: 1527-1535.
5. Seo SW, Hong SJ, Han JP et al. Accuracy of a scoring system for the differential diagnosis of common gastric subepithelial tumors based on endoscopic ultrasonography. *J Dig Dis* 2013; 14: 647-653.
6. Codipilly DC, Fang H, Alexander JA et al. Subepithelial esophageal tumors: a single-center review of resected and surveilled lesions. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 370-377.
7. Tae HJ, Lee HL, Lee KN et al. Deep biopsy via endoscopic submucosal dissection in upper gastrointestinal subepithelial tumors: a prospective study. *Endoscopy* 2014; 46: 845-850.
8. Vaicekaskas R, Stanaitis J, Valantinas J. Efficacy of deep biopsy for subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2016; 11: 192-199.
9. 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.
10. Alkhatib AA, Faigel DO. Endoscopic ultrasonography-guided diagnosis of subepithelial tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 187-205, vii.
11. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc* 2013; 25: 479-489.
12. Eckardt AJ, Jansen C. Current endoscopic ultrasound-guided approach to incidental subepithelial lesions: optimal or optional? *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 160-172.

13. Nishida T, Blay JY, Hirota S et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer* 2016; 19: 3-14.
14. Hawes RH, Fockens P, Varadarajulu S. *Endosonography*. 2015.
15. Faulx AL, Kothari S, Acosta RD et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 1117-1132.
16. Casali PG, Abecassis N, Aro HT et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv267.
17. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy* 2017; 49: 695-714.
18. Reddydasu SC, Oropeza-Vail M, Pakseresht K et al. Are endoscopic ultrasonography imaging characteristics reliable for the diagnosis of small upper gastrointestinal subepithelial lesions? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 42-45.
19. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 202-208.
20. Karaca C, Turner BG, Cizginer S et al. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 722-727.
21. Lim TW, Choi CW, Kang DH et al. Endoscopic ultrasound without tissue acquisition has poor accuracy for diagnosing gastric subepithelial tumors. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5246.
22. Kim GH, Park DY, Kim S et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3376-3381.
23. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K et al. Endosonographic evaluation of c-kit-positive gastrointestinal stromal tumor. *Abdom Imaging* 2003; 28: 301-307.
24. Schulz RT, Fabio LC, Franco MC et al. Predictive features for histology of gastric subepithelial lesions. *Arq Gastroenterol* 2017; 54: 11-15.
25. Kim GH, Kim KB, Lee SH et al. Digital image analysis of endoscopic ultrasonography is helpful in diagnosing gastric mesenchymal tumors. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 7.

26. Philipper M, Hollerbach S, Gabbert HE, et al. Prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and surgical histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 2010; 42(4): 300-5.
27. Eckardt AJ, Adler A, Gomes EM, et al. Endosonographic large-bore biopsy of gastric subepithelial tumors: a prospective multicenter study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24(10): 1135-44.
28. Polkowski M, Gerke W, Jarosz D, et al. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound-guided trucut [corrected] biopsy in patients with gastric submucosal tumors: a prospective study. *Endoscopy* 2009; 41(4): 329-34.
29. Fernandez-Esparrach G, Sendino O, Sole M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010; 42(4): 292-9.
30. Lee JH, Choi KD, Kim MY, et al. Clinical impact of EUS-guided Trucut biopsy results on decision making for patients with gastric subepithelial tumors ≥ 2 cm in diameter. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74(5): 1010-8.
31. Lee HL, Kwon OW, Lee KN, et al. Endoscopic histologic diagnosis of gastric GI submucosal tumors via the endoscopic submucosal dissection technique. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74(3): 693-5.
32. de la Serna-Higuera C, Perez-Miranda M, Diez-Redondo P, et al. EUS-guided single-incision needle-knife biopsy: description and results of a new method for tissue sampling of subepithelial GI tumors (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74(3): 672-6.
33. Ihara E, Matsuzaka H, Honda K, et al. Mucosal-incision assisted biopsy for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2013; 5(4): 191-6.
34. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 57(1): 68-72.
35. Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 64(1): 29-34.
36. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69(7): 1218-23.

37. Ji JS, Lee BI, Choi KY, et al. Diagnostic yield of tissue sampling using a bite-on-bite technique for incidental subepithelial lesions. *Korean J. Intern. Med.* 2009; 24(2): 101-5.
38. Keswani RN, Nayar R, Mahajan A, et al. Touch preparation of jumbo forceps biopsies allows rapid adequacy assessment of subepithelial GI masses. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74(2): 411-4.
39. Buscaglia JM, Nagula S, Jayaraman V, et al. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI tract. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 75(6): 1147-52.
40. Grubel P. Keyhole biopsy: an easy and better alternative to fine-needle aspiration or Tru-cut biopsy of submucosal gastrointestinal tumors. *Endoscopy* 2010; 42(8): 685; author reply
41. Komanduri S, Keefer L, Jakate S. Diagnostic yield of a novel jumbo biopsy "unroofing" technique for tissue acquisition of gastric submucosal masses. *Endoscopy* 2011; 43(10): 849-55.
42. Lee CK, Chung IK, Lee SH, et al. Endoscopic partial resection with the unroofing technique for reliable tissue diagnosis of upper GI subepithelial tumors originating from the muscularis propria on EUS (with video). *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71(1): 188-94.

MOKSLINIAI DARBAI DISERTACIJOS TEMA

Publikacijos disertacijos tema

Juozas Stanaitis, Rolandas Vaicekauskas, Vytautas Lipnickas, Jonas Valantinas, Kęstutis Strupas. Significance of Interdisciplinary Cooperation in the Treatment of Upper Gastrointestinal Mucosal and Submucosal Lesions: A Single Centre Experience“. *Viszeralmedizin.* 2012;28:425-430.
<https://www.karger.com/Article/Abstract/345808>.

Rolandas Vaicekauskas, Juozas Stanaitis, Jonas Valantinas. Efficacy of deep biopsy for subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract. Videosurgery and other miniinvasive techniques. 2016;3:192-199.
<https://www.termedia.pl/Efficacy-of-deep-biopsy-for-subepithelial-lesions-in-the-upper-r-ngastrointestinal-tract,42,28044,0,1.html>.

Rolandas Vaicekauskas, Jurgita Urbonienė, Juozas Stanaitis, Jonas Valantinas: Evaluation of Upper Endoscopic and Endoscopic Ultrasound Features in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors

and Leiomyomas in the Upper Gastrointestinal Tract. *Visc Med.* 2019. doi: 10.1159/000504327.

<https://www.karger.com/Article/FullText/504327>.

Pranešimai ir tezių pateikimas konferencijose

Pranešimas „Endosonoskopinė skrandžio poepitelinių darinių diagnostika“ konferencijoje „Ultragarsinė diagnostika 2011“.

Pranešimas „Endosonoskopinė skrandžio poepitelinių darinių diagnostika“ Tarptautinėje mokslinėje konferencijoje „Šiuolaikinė vėžio diagnostika“, Druskininkuose 2011-10-21.

Pranešimas ir tezės „Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių epidemiologija ir diagnostika VUL Santariškių klinikose“ (*Upper gastrointestinal subepithelial lesions: epidemiology and diagnosis*) 5-ajame Latvijos gastroenterologų kongrese Rygoje 2011-11-12.

Pranešimas „Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių diagnostika“ mokslinėje-praktinėje konferencijoje „Ultragarsinė diagnostika 2014“, 2014-05-16.

Pristatyta mokslinio darbo santrauka „The efficacy of deep biopsy for subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract“ 7-ajame Latvijos gastroenterologų kongrese su tarptautiniu dalyvavimu, 2015 m. Ryga.

Mokslinio darbo rezultatų pristatymas, elektroninės afišos formatu „Evaluation of endoscopic and endoscopic ultrasound features for differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the upper gastrointestinal tract“ tarptautinėje konferencijoje „Evoliucinė medicina: sveikata ir ligos besikeičiančioje aplinkoje“, Vilnius, Lietuva 2018-06-05–2018-06-08.

Mokslinio darbo rezultatų tezių „Evaluation of endoscopic and endoscopic ultrasound features for differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the upper gastrointestinal tract“ publikavimas žurnale „Acta medica Lituanica“ Nr. 25, 2018 m.

GYVENIMO, KŪRYBINĖS IR MOKSLINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS

Vardas ir pavardė: Rolandas Vaicekauskas

Gimimo data: 1980-07-29.

Gimimo vieta: Radviliškis.

Vedęs, su žmona Kristina augina tris vaikus – Joną, Elžę ir Roką.

Veiklos sritis: gydytojas gastroenterologas.

Išsilavinimas:

Gastroenterologijos rezidentūra: gydytojo gastroenterologo kvalifikacija (2009 m.).

Internatūra: Ukmergės ligoninė (nuo 2004 iki 2005 m.).

Universitetinis: Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas (baigtas 2004 m.).

Vidurinis: Radviliškio Vaižganto gimnazija (baigta 1998 m.).

Darbo patirtis:

Nuo 2009 m. dirba gastroenterologu-endoskopuotoju Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Endoskopinės diagnostikos ir minimaliai invazinės chirurgijos skyriuje.

Nuo 2009 iki 2011 m. dirbo gydytoju gastroenterologu VUL Santaros klinikų Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriuje.

Vilniaus universiteto darbuotojas: asistentas (nuo 2009 iki 2011 m.), lektorius, asistentas nuo 2015 m.

Nuo 2005 iki 2011 m. Ukmergės ligoninėje dirbo būdinčiu vidaus ligų gydytojo asistentu.

Draugijos

Lietuvos gastroenterologų draugijos narys

Lietuvos endoskopuotojų draugijos narys

Europos gastrointestinalinės endoskopijos draugijos narys

Stažuočių

„Pancreas 2000“ – tarptautiniai kursai, skirti kasos ligų diagnostikai ir gydymui (2009 iki 2012).

2010-01-16 – 2010-01-30 gastroenterologinė stažuotė Vokietijoje, Wuppertal Helios ligoninėje, kuriai vadovavo prof. dr. Lucas Greiner. Domėjimosi sritys: pilvo ultragarsinis tyrimas, endoskopiniai virškinimo trakto tyrimai.

Europos gastrointestinalinės endoskopijos draugijos (ESGE Fellowship grant module I) stažuotė Rikshospitalet ligoninės Endoskopijos skyriuje, Oslas, Norvegija 2015-05-31 – 2015-06-27. Domėjimosi sritis: endoskopinė virškinimo trakto diagnostika ir gydymas.

Europos gastrointestinalinės endoskopijos draugijos (ESGE Fellowship grant module II) stažuotė Arnault Tzanck instituto Medicinos chirurgijos centre, Saint-Laurent Du Var, Prancūzija 2018-09-01 – 2018-12-01. Domėjimosi sritis: endoskopinė virškinimo trakto diagnostika ir gydymas.

Pranešimai

Denapienė G, Barakauskienė A, Ugianskis E, Zaleckienė B, Vaicekauskas R, Stanaitis J, Valantinas J. Polipoidiniai dariniai storajoje žarnoje. Tezės. Mokslinė praktinė konferencija „Gastroenterologija 2009“.

Pristatytas pranešimas: „Endosonoskopinė skrandžio poepitelinių darinių diagnostika“ konferencijoje „Ultragarsinė diagnostika 2011“.

Tarptautinėje mokslinė konferencijoje „Šiuolaikinė vėžio diagnostika“ Druskininkuose 2011-10-21 pristatytas pranešimas „Endosonoskopinė skrandžio poepitelinių darinių diagnostika“.

V Latvijos gastroenterologų kongrese Rygoje 2011-11-12 pristatytas pranešimas „Viršutinės virškinimo trakto dalies poepitelinių darinių epidemiologija ir diagnostika VUL Santariškių klinikose“ („Upper gastrointestinal subepithelial lesions: epidemiology and diagnosis“).

Pranešimas ir VUL Santariškių klinikų duomenų pristatymas „Radiacinio proktito gydymas argono plazmos koaguliacija“ („Rectal radiation proctitis bleeding management with argon plasma coagulation“). „IV Baltic and Belorussia colorectal surgeon meeting“ „Tips and tricks in colorectal surgery. This I do that“. Latvia, 2013.

Pranešimas konferencijoje: „Aktualūs ambulatorinės kolonoskopijos aspektai“ 2013 m.

Pranešimas „Viršutinės virškinamojo trakto dalies poepitelinių darinių diagnostika“ mokslinėje- praktinėje konferencijoje „Ultragarsinė diagnostika 2014“, 2014-05-16.

Stendinis pranešimas „Rectal radiation proctitis bleeding management with argon plasma coagulation“ simpoziume „Quality in Endoscopy ESGE/ESGAR/EAES Symposium GI Bleeding“, Berlynas, Vokietija, 2014-11-28.

Klinikinio atvejo pristatymas „Bleeding from cholecystoduodenal fistula“ simpoziume „Quality in Endoscopy ESGE/ESGAR/EAES Symposium GI Bleeding“ Berlynas, Vokietija, 2014-11-28.

Pristatyta mokslinio darbo santrauka „The efficacy of deep biopsy for subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract“ VII Latvijos gastroenterologų kongrese su tarptautiniu dalyvavimu, 2015 m. Ryga.

„Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: one centre experience“. Stendinis pranešimas tarptautinėje konferencijoje „Amsterdam Live Endoscopy'18“, 2018-12-17 – 2018-12-18, Amsterdamas, Nyderlandai.

Mokslinio darbo rezultatų pristatymas elektroninės afišos formatu „Evaluation of endoscopic and endoscopic ultrasound features for differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the upper gastrointestinal tract“ tarptautinėje konferencijoje „Evoliucinė medicina: sveikata ir ligos besikeičiančioje aplinkoje“, Vilnius, 2018-06-05–2018-06-08.

Mokslinio darbo rezultatų tezių „Evaluation of endoscopic and endoscopic ultrasound features for differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the upper gastrointestinal tract“ publikavimas žurnale „Acta medica Lituanica“ Nr. 25, 2018 m.

Straipsniai

Vaicekauskas R. Kasos intraduktalinė papilinė mucinozinė neoplazija: diagnostika ir gydymas. Žurnalo „Internistas“ priedas Gastroenterologija 2007; 3: 42–44. Apžvalga.

Vaicekauskas R. Gastroezofaginio reflukso liga gerontologijoje. Gastroenterologija 2007; 2: 21–24. Apžvalga.

Vaicekauskas R. H₂ receptorių antagonistų poveikis naktinei skrandžio sekrecijai. Žurnalas Internistas 2008.

Vaicekauskas R. Echinococcus granulosus: klinikinio atvejo pristatymas. Gastroenterologija 2008; 4: 30–32. Klinikinis atvejis.

Vaicekauskas R., Valantinas J. Išeminis kolitas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga. Gastroenterologija 2008; 5: 36–39.

Denapienė G, Zaleckienė B, Stundienė I, Barakauskienė A, Vaicekauskas R, Liakina V, Kasiulevičius V, Valantinas J. Storosios žarnos polipų morfologinių ir histologinių pakitimų įvertinimas. Gerontologija 2011; 12(4): 235–239.

Juozas Stanaitis, Rolandas Vaicekauskas, Vytautas Lipnickas, Jonas Valantinas, Kęstutis Strupas. Significance of Interdisciplinary Cooperation in the Treatment of Upper Gastrointestinal Mucosal and Submucosal Lesions : A Single Centre Experience“. Viszeralmedizin 2012; 28: 425–430.

Rolandas Vaicekauskas, Juozas Stanaitis, Jonas Valantinas. Efficacy of deep biopsy for subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract. Videosurgery and other miniinvasive techniques 2016; 3: 192–199.

Rolandas Vaicekauskas, Jurgita Urbonienė, Juozas Stanaitis, Jonas Valantinas. Evaluation of Upper Endoscopic and Endoscopic Ultrasound Features in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas in the Upper Gastrointestinal Tract. Visc Med. 2019. doi: 10.1159/000504327.

CURRICULUM VITAE

Personal data

Name: **Rolandas Vaicekauskas**

Date of birth: 29/07/1980.

Education, work experience

Gastroenterologist – endoscopist at Vilnius University hospital Santaros klinikos, Department of Endoscopic Diagnostics and Minimally Invasive Surgery, since 2009 to present.

Gastroenterologist at Vilnius University hospital Santaros klinikos, Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics, 2009-2011.

Vilnius University: Assistant, 2009-2011.

Residency of Gastroenterology, 2005-2009.

Internal Medicine Assistant at Ukmergė hospital, 2005-2011.

Internship at Ukmergė hospital, 2004-2005.

Vilnius University Faculty of Medicine, 1998-2004.

Vaižgantas High School in Radviliškis. Graduation in 1998.

Other: Musical School, Physics School

National Society

Lithuanian Society of Gastroenterology

Lithuanian Society of Endoscopy

Individual Member of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (10127)

Specialization, presentations and publications:

Postgraduate Pancreatology Course – „Pancreas 2000“; 2009 - 2012.

Fellowship at Wuppertal Helios hospital, Germany. Mentor prof. Dr.med. Lucas Greiner; 16/01/2010 – 30/01/2010.

ESGE Fellowship Grant Module I. Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway, 31/05/2015 – 27/06/2015.

ESGE Fellowship Grant Module II. Institut Arnault Tzanck, Centre Medico Chirurgical, Saint-Laurent Du Var, France, 01/09/2018 – 01/12/2018.

Presentation: Endosonographic evaluation of gastric subepithelial lesions. Conference: Ultrasound conference 2011 Palanga, Lithuania.

Presentation: Endosonographic evaluation of gastric subepithelial lesions. Conference: Diagnostics of cancer 2011 Druskininkai, Lithuania.

Presentation: Upper gastrointestinal subepithelial lesions: epidemiology and diagnosis. 2011 V Latvian gastroenterology congress .

Presentation: Rectal radiation proctitis bleeding management with argon plasma coagulation. A Single Centre Experience. Tips and tricks in colorectal surgery. This I do that. IV Baltic and Belorussian colorectal surgeon meeting. Latvia 2013.

Presentation: Evaluation of upper gastrointestinal tract subepithelial lesions. International conference Ultrasound diagnostics 2014. 2014 Šventoji, Lithuania.

Presentation: Rectal radiation proctitis bleeding management with argon plasma coagulation. Quality in Endoscopy ESGE/ESGAR/EAES Symposium GI Bleeding. Berlin, Germany 28-29/11/2014.

Presentation: Bleeding from cholecystoduodenal fistula. Quality in Endoscopy ESGE/ESGAR/EAES Symposium GI Bleeding. Berlin, Germany 28-29/11/2014.

Abstract: The efficacy of deep biopsy for subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract.VII Latvian gastroenterology congress with international participation. 2015, Riga.

Presentation: Evaluation of endoscopic and endoscopic ultrasound features for differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the upper gastrointestinal tract. International conference Evolutionary Medicina: Health and diseases in changing environment“, Vilnius, Lithuania 05-08/06/2018.

Abstract: Evaluation of endoscopic and endoscopic ultrasound features for differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the upper gastrointestinal tract. *Acta Medica Lituanica* No. 25, 2018.

Presentation: Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: one centre experience. *Amsterdam Live Endoscopy* 18, 17-18/12/2018, Amsterdam, Netherlands.

Publication: Denapienė G, Zaleckienė B, Stundienė I, Barakauskienė A, Vaicekauskas R, Liakina V, Kasiulevičius V, Valantinas J. Evaluation of morphological and histological findings of colon polyps. *Gerontology* 2011; 12(4): 235-239.

Publication: Juozas Stanaitis, Rolandas Vaicekauskas, Vytautas Lipnickas, Jonas Valantinas, Kęstutis Strupas. Significance of Interdisciplinary Cooperation in the Treatment of Upper Gastrointestinal Mucosal and Submucosal Lesions: A Single Centre Experience. *Viszeralmedizin*. 2012;28:425-430.

Publication: Rolandas Vaicekauskas, Juozas Stanaitis, Jonas Valantinas. Efficacy of deep biopsy for subepithelial lesions in the upper gastrointestinal tract. *Videosurgery and other miniinvasive techniques*. 2016;3:192-199.

Publication: Rolandas Vaicekauskas, Jurgita Urbonienė, Juozas Stanaitis, Jonas Valantinas: Evaluation of Upper Endoscopic and Endoscopic Ultrasound Features in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas in the Upper Gastrointestinal Tract. *Visc Med*. 2019. doi: 10.1159/000504327.

PADĖKA

Ačiū vadovui prof. habil. dr. Jonui Valantinui, konsultantui dr. Juozui Stanaičiui, prof. habil. dr. Algimantui Irniui, Jurgitai Urbonienei, Neringai Burokienei, Romai Purnaitei, Apolinai Sarpalienei, bendradarbiams.

Dėkui recenzentams prof. Tomui Poškui, dr. Ievai Stundienei, dr. Artūriui Samuiliui.

Padėkos žodžius tariau žmonai ir mūsų vaikams Jonui, Elzei ir Rokui.

Nuoširdžiai ačiū tėvams, sesei ir močiutei.

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 25 egz.