МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ "АКАД. ТАШО ТАШЕВ"
УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ „ЦАРИЦА ЙОАННА – ИСУЛ"

Д-р Яна Валериева Владимирова

РОЛЯ НА ЕНДОСКОПСКИЯ УЛТРАЗВУК В ДИАГНОСТИКАТА НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА НА ГОРНИЯ ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛЕН ТРАКТ

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР"

Научни ръководители:

Проф. д-р Борислав Георгиев Владимиров, дм
Доц. д-р Бранимир Стефанов Големанов, дм

СОФИЯ
2018

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪДЪРЖАНИЕ..... 2
Използвани съкращения /по реда на появата им в текста/: 3
I. ВЪВЕДЕНИЕ 7
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 8
1. Ендоскопска ехография..... 8
2. EUS характеристика на ГГИТ – слоеве на стената на хранопровода, стомаха и дуоденума 16
3. Ендоскопски ултразвук при болести на хранопровода 17
4. Ендоскопски ултразвук при болести на стомаха..... 20
5. Ендоскопски ултразвук при болести на дуоденума..... 25
6. Ендоскопски ултразвук при гастроинтестинални лимфоми 26
7. Ендоскопски ултразвук при субепителни тумори на ГИТ 29
8. Ендоскопски ултразвук при болести на панкреаса 49
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД..... 74
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 75
V. РЕЗУЛТАТИ..... 85
1. Болести на хранопровода..... 85
2. Болести на стомаха 96
3. Болести на дуоденума 119
4. Субмукозни тумори..... 124
5. Болести на панкреаса..... 150
VI. ИЗВОДИ 169
VII. ОБСЪЖДАНЕ..... 170
VIII. Приложение..... 178
IX. Приноси 203
X. Библиография..... 207
XI. Публикации и участия, свързани с дисертационния труд 219

Използвани съкращения /по реда на появата им в текста/:

- US – ultrasound, конвенционален ултразвук
- УЗД – ултразвукова диагностика
- EUS – endoscopic ultrasound, ендоскопски ултразвук
- ГИТ – гастро-интестинален тракт
- ГГИТ – горен гастро-интестинален тракт
- MHz – мегахерц
- ФГС – горна ендоскопсия (esophagogastroduodenoscopy – EGD)
- mm – милиметър
- cm – сантиметър
- Fr – French, мерна единица за оразмеряване на катетри, стентове и др. (1Fr= диаметър (mm)x3)
- EUS-FNA – EUS-guided fine-needle aspiration (EUS-насочена тънкоиглена аспирационна биопсия)
- EUS-TCB – EUS-guided Tru-Cut biopsy (EUS-насочена биопсия с режеща игла)
- INR – International Normalized Ratio (международно стандартизирано отношение)
- Plt – Platelets (тромбоцити)
- CT – computer tomography; КТ, компютърна томография
- G – Gauge, мерна единица за оразмеряване на игли (с увеличаване на G, намалява външният диаметър на иглата)
- EMR – endoscopic mucosal resection (ендоскопска мукозна резекция)
- ESD – endoscopic submucosal dissection (ендоскопска субмукозна дисекция)
- APC – argon plasma coagulation (аргон-плазмена коагулация)
- TNM – система за стадиране на карцином: T- тумор, N-лимфни възли, M – далечни метастази
- μm – микрометър, 1 μm = 10^{-6} m
- MRI – magnetic resonance imaging (ядрено-магнитен резонанс, ЯМР)
- NHL – Non-Hodgkin Lymphoma (Не-Ходжкинов Лимфом)
- MALT – Mucosa Associated Lymphoid Tissue (Мукоза-асоциирана лимфоидна тъкан)
- EATCL – Enteropathy Associated T-cell Lymphoma (ентеропатия-асоцииран Т-клетъчен лимфом)

- non-EATCL – non - Enteropathy Associated T-cell Lymphoma (периферен Т-клетъчен лимфом)
- ИХХ – имунохистохимично изследване
- GIST – gastro-intestinal stromal tumor (гастроинтестинален стромален тумор, ГИСТ)
- E-GISTs – extra - gastro-intestinal stromal tumor (екстра-гастроинтестинален стромален тумор, Е-ГИСТ)
- *KIT онкоген* – ген, кодиращ синтеза на тирозин-киназен рецептор KIT (протеин), CD117
- *PDGFRA* – ген, кодиращ синтеза на тирозин-киназен рецептор PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha)
- *NF1* – ген, кодиращ синтеза на протеин неврофибромин (neurofibromin)
- *BRAF* – ген, кодиращ сигнални протеини, част от RAS/MAPK сигналната система
- *SDHA* – ген, кодиращ една от субединиците на succinate dehydrogenase (SDHA)
- *SDHB* – ген, кодиращ една от субединиците на succinate dehydrogenase (SDHB)
- *SDHC* – ген, кодиращ една от субединиците на succinate dehydrogenase (SDHC)
- *SDHD* – ген, кодиращ една от субединиците на succinate dehydrogenase (SDHD)
- *RAS*-фамилия – група от гени (*HRAS, NRAS, KRAS)*, кодиращи съответни протеини, играещи важна роля в процесите на клетъчно делене, диференциация и апоптоза
- CD117 – stem cell factor рецепторен протеин, кодиран от *KIT* гена, имунохистохимичен маркер
- DOG1 – anoctamin 1, discovered on GIST – протеин, регулатор на хлоридния транспорт
- CD34 – трансмембранен протеин, имунохистохимичен маркер
- SMA – smooth muscle actin (гладко-мускулен актин), имунохистохимичен маркер
- S100 – протеин, имунохистохимичен маркер
- HPF /high-power field/ – степен на увеличение на образа под микроскоп
- NSE – neuron-specific enolase – имунохистохимичен маркер за идентифициране на нервни клетки и такива с невроендокринна диференциация

- IFP – inflammatory fibroid polyp (инфламаторен фиброиден полип)
- NET – neuroendocrine tumor (невроендокринен тумор, НЕТ)
- CPB – celiac plexus block, медикаментозна блокада на целиачния плексус
- CPN – celiac plexus neurolysis, алкохолно инжектиране на целиачния плексус
- WOPN – walled-off pancreatic necrosis – отграничена панкреасна некротична колекция, обикновено със солидно съдържимо
- nCLE – needle-based confocal laser endomicroscopy – конфокална лазерна ендомикроскопия (използва се игла)
- ERCP – endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография)
- MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography (магнитно-резонансна холангиопанкреатография)
- ХП – хроничен панкреатит
- MSC – Minimum Standard Criteria – група ехографски критерии, изпозлвани за диагностика на ХП
- RC – Rosemont Criteria - група ехографски критерии, изпозлвани за диагностика на ХП
- SMV – superior mesenteric vein (горна мезентериална вена)
- PNET – pancreatic neuroendocrine tumor (панкреасен невроендокринен тумор, ПНЕТ)
- MEN-I – множествени ендокринни неоплазми тип I – генетичен синдром
- VHL – болест на Hippel-Lindau, генетичен синдром
- NF-1 – неврофиброматоза тип 1, генетичен синдром
- TSC – туберозна склероза, генетичен синдром
- F-PNET – functioning pancreatic neuroendocrine tumor (функциониращ панкреасен невроендокринен тумор)
- WDHA синдром – Watery diarrhea, Dehydratation, Hypokalemia, Achlorhydria syndrome, познат и като синдром на Verner-Morrison/ VIP-oma
- NF-PNET– non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor (не-функциониращ панкреасен невроендокринен тумор)
- SRS – соматостатин-рецепторна сцинтиграфия
- PET – позитрон-емисионна томография
- CEA – карциноембрионален антиген, туморен маркер
- CA 19-9 – cancer antigen 19-9, туморен маркер

- MCN – муцинозна кистична неоплазма
- IPMN – интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма
- SCN – серозна кистична неоплазма
- SPN – солиден псевдопапиларен тумор, тумор на Frantz
- СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите
- ЕКГ – електрокардиограма
- NBI – narrow band imaging
- ml – милилитър
- SMA – superior mesenteric artery (артерия мезентерика супериор)
- g/l – грам/литър
- kg – килограм
- СПТ – свободно подвижна течност
- AUC– area under the curve (площ под кривата)
- IBD – inflamatory bowel disease (възпалително чревно заболяване)
- OR – odds ratio
- CI – confidence interval (доверителен интервал)
- PPV – positive predictive value (позитивна предсказваща стойност)
- NPV – negative predictive value (негативна предсказваща стойност)
- SD – standard deviation (стандартно отклонение)
- Cg – chromogranine (хромогранин)

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Ендоскопският ултразвук е сравнително нова за страната ни методика, която все по-сигурно затвърждава своето място в ерата на бързо развиващата се медицинска наука. Това ни мотивира да направим анализ на група от ендосонографски изследвания на горния гастроинтестинален тракт в нашия център и да обобщим получените резултати. Целта ни е да оценим ролята на ендоскопската ехография при различните заболявания – клиничната полза от изследването и доколко то е сравнимо с другите по-широко използвани диагностични методи. Решихме да акцентираме на малигнените заболявания и субмукозните тумори, поради техния ход и тъй като именно при тях най-често са налице пропуски в предоперативното стадиране/диагностициране.

Различни чуждестранни центрове са анализирали големи групи от пациенти, изследвани или третирани под ендоехографски контрол, но за страната ни до момента няма такива данни. Настоящият дисертационен труд разглежда за първи път група болни със заболявания на различни отдели от горния гастроинтестинален тракт, оценени ендосонографски. Това ни дава възможност да оценим находките при различните локализации и нозологични единици в българската популация, както и да преставим снимков материал. Надяваме се, че представените резултати и приложения биха били полезни на студенти, специализанти и лекари-специалисти.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Ендоскопска ехография

Основен принцип на звуковата трансмисия е, че високата резолюция на образите изисква сравнително високочестотна звукова енергия, която обаче слабо преминава през тъканите. За изследване на дълбоки структури, стандартното абдоминално ултразвуково (US) изследване използва сравнително ниска честота (3,5-5 MHz), като продуцираните образи са с по-ниска резолюция. Ендоскопската ехография/сонография (endoscopic ultrasound/ultrasonography, EUS) преодолява тези ограничения, чрез поставяне на трансдюсера вътре в тялото и неговото доближаване до зоната на интерес, под директен визуален контрол, като ехоендоскопските трансдюсери работят с честота от 5 до 20 MHz.**[1-3]**

1.1 Кратка история на методиката

Скоро, след като ултразвукът започва да се използва като диагностичен образен метод в медицината, Wild et al. разширяват неговото приложение, като представят интракавитарна ректална апликация на изследването през 1957 г.**[4,5]** Първоначалният принцип на приложение на сляп и ригиден трансдюсер се поддържа и развива и днес при вагиналната и ректална ендосонография.

Ендоскопската ехография (EUS) с флексибилни инструменти се развива бързо след началото на 80-те г. на XX в. и към момента се приема за незаменима методика както в гастроентерологията, така и в други области на медицината. EUS има своята главна роля при стадирането на гастроинтестиналните тумори, и е метод на избор за определяне произхода и вида на субмукозните лезии.**[6]**

Разработването на флексибилни апарати започва с механични радиални сканиращи устройства (5 MHz, 360°), които се монтират на върха на конвенционален ендоскоп. Скоро след това, започва производството на прототип ехоендоскоп, базиращ се на радиалната механична техника от Olympus Corporation. Последващите модели работят с честота 5-12 MHz и доминират в клиничната практика през следващите 10 г.**[7]**

В началото на 90-те години започва производството на нов лонгитудинално сканиращ ехоендоскоп (Hitachi/Pentax FG-32UA)– апарат с електронен скенер с честота 5-10 MHz, който позволява изследване и на съдовите структури чрез pulsed Doppler и color Doppler. В сравнение с механичните апарати, електронното сканиране осигурява значително по-добра пространствена резолюция и високо качество на образа, особено за близки структури. Фундаментално предимство на линеарния апарат е възможността за биопсии и интервенции под EUS-контрол в реално време, като в комбинация с color flow Doppler, да се редуцира максимално риска от кървене.**[8]**

Съвременните радиални ехоендоскопи също са електронни, с Doppler и отлична пространствена резолюция.

1.2 Основни аспекти при EUS сканиране

Съществуват две основни равнини на сканиране – радиално и лонгитудинално “линеарно”, в зависимост от подреждането на индивидуалните пиезоелектрични кристали върху ехоендоскопа. Ултразвуковият трансдюсер е монтиран към ствола на ехоендоскопа дистално от оптичния сензор и е ориентиран в радиална или линеарна конфигурация. При радиалното сканиране кристалите са подредени пръстеновидно в обръч около ствола на ехоендоскопа, перпендикулярно на дългата му ос, и генерират напречен образ. При линеарното сканиране кристалите са подредени едностранно, по дължината на апарата, и генерират паралелен образ на дългата ос на ехоендоскопа.**[1, 2]**

Продуцират се следните образи:

- радиално сканиране – образът е циркумферентен (360°), перпендикулярен на дългата ос на ехоендоскопа, чието тяло се намира в центъра на образа;
- линеарно сканиране – секторен образ, паралелен на дългата ос на ехоендоскопа.

Основно предимство на радиалното сканиране е възможността за по-бърз оглед на големи части на гастроинтестиналния тракт (ГИТ). Линеарното сканиране не позволява 360° напречно сканиране на стената на кухия орган, заобикаляща ехоендоскопа, което води до наличието на “сляпа зона”, затрудняваща оценката на определени участъци, както и при сканиране на циркумферентни гастроинтестинални тумори.**[1]**

Основно предимство на линеарното сканиране пред радиалното е възможността за използване на диагностично (напр. биопсична игла) или терапевтично средство през работния канал на ехоендоскопа, което остава в равнината на сканиране, видимо на екрана. По този начин линеарното сканиране позволява прецизно позициониране на съответния дивайс (средство) и непрекъснато проследяване по цялата му дължина в реално време. Това не е възможно при радиалното сканиране – при него средството (напр. биопсичната игла) преминава приблизително под прав ъгъл през равнината на сканиране и изображението му на екрана е под формата на малка ехогенна точка, което не позволява реалното му позициониране и проследяване.**[2]**

В употреба са различни „диагностични" и „терапевтични" линеарни ехоендоскопи според размера на работния канал. По-големите терапевтични ехоендоскопи позволяват прилагането на по-широки устройства (до 10 Fr) и се използват главно при стентиране под непрекъснат ендосонографски контрол, най-вече при билиарен и панкреасен дренаж, но са по-ригидни и по-трудно се въвеждат и маневрират.**[2]**

Съвременните електронни апарати дават възможност за извършване на Doppler ехографско изследване в различните му разновидности и подобрения, контрастно-усилено ендосонографско изследване, ехоендоскопска еластография и др., които са в процес на развитие. EUS Doppler ехографското изследване влиза в съображение най-вече при оценка на васкуларизацията на дадена структура, както и оценка относно налична съдова компресия и инвазия. Контрастно-усилената EUS се използва за подобряване визуализирането на

кръвоносни съдове от по-малък калибър, с оглед откриване на малки тумори.**[3]**

УЗ скениране не е възможно през въздух и за подобряване контакта на трансдюсера със стената на кухия орган, респективно подобряване на видимостта, се използват надуваеми балони около трансдюсера, които се раздуват с вода и изпразват от нея през канала на ехоендоскопа, контактуват със стената или самият прицелен кух орган се пълни с вода (опасност от аспирация!).**[1,2]**

1.3 Минисонди

Минисондите представляват нежни и миниатюрни по размери (1,5-1,9 mm, максимум до 2,6 mm) високочестотни трансдюсери под формата на катетри, които могат да преминат през работния канал на диагностичните и терапевтични ехоендоскопи и в сравнение с EUS, могат да преминат през канала и на стандартен ендоскоп, което позволява комбинираното им използване едновременно с конвенционално ендоскопско изследване. Скенират при 12-30 MHz честота – получава се висока (0,07-0,18 mm) разделителна способност (откриване на микролезии) и същевременно позволяват избор между по-голяма дълбочина при по-ниските честоти и по-висока разделителна способност при по-високите честоти в зависимост от конкретните нужди по време на изследване. Подобряването на резолюцията води до намаляване дълбочината на скениране, което лимитира методиката при оглед и интерпретация на дълбоки или отдалечени от ГИТ структури, и следва да се има в предвид при определяне на показанията за нейното използване. На практика минисондите скенират в дълбочина до 2-3 cm,

при висока резолюция и информативност на образа, но не може да се използват за биопсия. Налични са различни варианти на минисондови трансдюсери, включително модели с водеща жица за интрадуктална апликация в хепатобилиарната система. Скенирането започва след позиционирането на края на ендоскопа в зоната на интерес и изкарване на минисондата от биопсичния канал на около 1 cm близо до лезията. Подобряването на акустичния контакт става чрез изпълването на изследвания участък от ГИТ с вода или чрез използването на специални балони или кондоми, раздувани/изпразвани с вода. Двуканалните ендоскопи са за предпочитане, тъй като позволяват едновременно сканиране с минисонда през единия канал и раздуване/изпразване на балона през другия канал.**[1, 2, 9 - 19]**

1.4 Високочестотна EUS

Високочестотното EUS сканиране (20 до 30 MHz) дава по-добра резолюция на образа и позволява по-детайлно разграничаване на слоевете на стената на кухите органи до 9 (11) слоя (при стандартно EUS сканиране се различават 5 слоя) подобно на хистология.**[9, 10, 20-24]**

1.5 Интрадуктална EUS

Методиката касае най-вече изследването на панкреато-билиарното дърво и дуоденалната ампула. Използват се тънки, флексибилни минисонди 5-10 Fr в диаметър, сканиращи при честота 12,5-30 MHz. Позиционират се чрез водеща жица в билиарния или

панкреасния канал по време на ендоскопска холангиопанкреатография след ендоскопска сфинктеротомия, евентуално след предходна ендоскопска дилатация. Получава се образ вътре в лумена, даващ възможност за оценка на тубуларната анатомия. При интрадуктално EUS скениране панкреасният канал се представя с единичен хиперехогенен слой или по-рядко 3 слоя (два хиперехогенни и един хипоехогенен между тях).**[9, 10, 25-27]**

1.6 Биопсии под EUS-контрол (EUS-needle biopsies – EUS-NB)

Биопсиите с игли под ендосонографски контрол (EUS-насочена тънкоиглена аспирационна биопсия /EUS-guided fine-needle aspiration – EUS-FNA; EUS-насочена Tru-Cut биопсия – EUS-TCB/ са надеждни, сравнително безопасни и ефективни техники за взимане на материал за цитологичен и хистологичен анализ. EUS-NB са индицирани за цитопатологична диагностика на тумори на гастроинтестиналия тракт и такива, прилежащи към него, както и на околните лимфни възли, когато по-малко инвазивни методи (например щипкова биопсия) са невъзможни или неуспешни. Процедурата има широко приложение при диагнозата и стадирането на малигнените заболявания, и диференцирането на бенигнените, особено когато полученият материал има отношение към терапевтичното поведение – избягване на голяма операция, преценка за необходимостта от неоадювантна терапия или други специфични терапии. Контраиндикации за процедурата са: липса на информирано съгласие; недостатъчна седация на пациента; антикоагулантно лечение или коагулопатия (INR>1.5; Plt<50000; Heparin в терапевтична доза); антиагрегантно лечение (clopidogrel);

неуспешен ехографски контрол на иглата; биопсии на черен дроб, панкреас или ампула при случаи с неадекватен дренаж или обструкция на жлъчните канали; кистични медиастинални лезии (релативна контраиндикация); интерпозиция на съдовете; когато полученият резултат няма съществено клинично значение.**[28]**

EUS-NB е безопасна техника в опитни ръце и според дизайна на различните проучвания общо усложненията варират между 0.3% и 2.2%. Най-сериозните усложнения, докладвани при EUS-FNA и EUS-TCB са инфектиране, особено при кистични лезии, интра- и екстралуминално кървене и остър панкреатит.**[29]** Съществуват единични съобщения за seeding („посяване" на малигнени клетки) по хода на биопсичната игла (предимно при трансгастрална биопсия на панкреасни неоплазми и лимфни възли), но рискът явно е по-нисък при EUS-FNA, в сравнение с перкутанните биопсии под компютър-томографски (CT) или US-контрол. При тумори в главата на панкреаса, предпочитана е трансдуоденалната биопсия, тъй като при позитивна находка ходът на иглата ще бъде резециран при последващата операция.**[30]**

EUS-NB е възможна само с линеарен трансдюсер (поле на сканиране 100-180°), като повечето апарати имат елеватор, който спомага за точното позициониране на иглата. Диаметърът на работния канал варира от 2 mm (само 22G и 25G игли) до 3.8 mm (25-19G игли). Само 19G иглата е конструирана така, че да взима core-биопсия, достатъчна за хистологична/имунохистохимична оценка, с размер до 20 mm чрез пружинен trucut механизъм.**[31]**

Диагностичната точност на EUS-NB варира в широки граници (73-98%) в зависимост от вида на таргетната лезия, опита на

ендоскописта и цитопатолога, както и от множество технически и процедурни величини (размер на иглата, позициониране на апарата, ходове и траектория на иглата, количество материал, наличие на on-site патолог и др.).**[28]**

2. EUS характеристика на ГГИТ – слоеве на стената на хранопровода, стомаха и дуоденума

Точността на EUS-измерване на дебелината на гастроинтестиналната стена зависи от физиологичната перисталтика – контрахиран сегмент може да изглежда като задебелен участък. Публикуваните проучвания осигуряват някои референтни стойности за „нормална" дебелина на стената, но те варират значително, поради използването на различни техники на изследването (напр. по-голямо или малко апликационно налягане) и технически параметри (използвана честота и точност на измерването), както и съществена „interobserver" вариабилност. Както при конвенционалния трансабдоминален ултразвук на ГИТ, EUS различава пет отделни слоя в стената на хранопровода, стомаха и дуоденума:

EUS-морфология на стената	**Интерпретация**
Хиперехогенен вътрешен слой	Входно ехо – преход между лумена и мукозата, повърхностна мукоза
Хипоехогенен вътрешен слой	Дълбока мукоза, muscularis mucosae
Хиперехогенен среден слой	Субмукоза
Хипоехогенен външен слой	Muscularis propria
Хиперехогенен външен слой	Емисионно ехо – сероза, адвентиция/околни тъкани

В хранопровода, muscularis propria може да бъде разделена на хипоехогенен вътрешен слой (циркулярна мускулатура) и хипоехогенен външен слой (лонгитудинална мускулатура), а между тях да се види фин хиперехогенен слой от съединителна тъкан.**[32]**

Въпреки че акустичните промени в импеданса не могат принципно да се отъждествят с хистологичната структура на интестиналната стена, ендосонографският образ на различните слоеве дава добра ориентация. Едем, клетъчна инфилтрация, цикатрициални промени и неопластични маси могат да продуцират EUS образ на задебелена стена. Хипоехогенни зони в интестиналната стена предоминират при наличие на активни възпалителни процеси. Въпреки това, ехогенността самостоятелно не е достатъчен маркер за възпалителна активност, като тя може да се променя и според честотата на използвания трансдюсер. Мукозният едем при нормална или леко забавена перисталтика може да доведе до акцентуриране на интестиналните слоеве. Обратно, типичната слоистост на стената може да бъде нарушена от инвазивни процеси (неоплазми и лимфоми).**[32]**

3. Ендоскопски ултразвук при болести на хранопровода

EUS е индициран за стадиране на малигнени тумори при пациенти без далечни метастази, и за диагностициране на неясни находки.[**32**]

Бенигнени заболявания

Все още не е изяснена ролята на ендоскопския ултразвук при хистологично верифицирани бенигнени заболявания на хранопровода,

като не са провеждани и големи проспективни проучвания относно клиничното му значение при тях. Въпреки това, EUS е особено полезен при оценката на субмукозни езофагеални лезии и импресии на стената на хранопровода. Ендоскопският ултразвук може да различи мезенхимните тумори (лейомиом, фибром, липом, хемангиом, миксом) от по-рядко срещаните епителни тумори (кисти и папиломи). Симптомите при различните лезии са неспецифични, като основна е дисфагията. Преди ендоскопската резекция на такива тумори, с EUS трябва да се изключи съдов произход на мукозната/субмукозна лезия, за да бъдат избегнати фатални компликации.**[32]**

Конвенционалният ендоскопски ултразвук може да осигури адекватна оценка на интралуминални и екстрамурални езофагеални варици, които не са видими ендоскопски.**[32]**

Малигнени тумори

Някои проучвания показват, че при малките T1 езофагеални карциноми конвенционалният EUS не може дефинитивно да разграничи засягане на мукоза и субмукоза. Това разделение (T1m-T1sm) е от съществено значение за възможността за ендоскопско лечение (мукозна резекция), тъй като при налична субмукозна туморна инвазия и в зависимост от нейната дълбочина, вероятността за лимфна дисеминация е много по-висока. Тоест, T1 тумори с инфилтрация в субмукозата не са подходящи за ендоскопско лечение. Тук особено място има ендосонографското изследване с минисонда и висока разделителна способност**.[33]**

Ясното диференциране между T2 (ангажиране на субмукоза и мускуларис проприа) и T3 (инвазия в периезофагеалната съединителна тъкан) също е предизвикателство с оглед прогнозата при пациентите и

хирургичната стратегия.**[32]** Перитуморният едем и възпалителна инфилтрация могат да придадат на тумора хипоехогенен вал, трудно разграничим от самата неоплазма, като в такива случаи от полза е и еластографската оценка на зоната. При Т3 тумори без далечни метастази, е препоръчителна неоадювантна химио/лъчетерапия. При пациентите с далечни метастази и тумор-асоциирана дисфагия, от полза е палиативното стентиране на хранопровода. При тежки стенози от този тип, през които конвенционалният ехоендоскоп не може да премине, дебелината на стената обикновено е над 2 cm и при почти всички случаи туморите са Т3 или Т4 (с ангажиране на съседни съдови структури). Преминаването на такива стенози със сляп трансдюсер доказано няма клинично значение – стенозата строго се асоциира с напреднала болест.**[32, 34]**

Чувствителността на EUS при Т-стадиране на езофагеалния карцином е 85-95%.**[35]** Въпреки това е налице известна вариация по отношение на точността, в зависимост от конкретния Т-стадий. В един мета-анализ сборната чувствителност и специфичност на EUS в диагнозата на карцином Т1 е съответно 81.6% и 99.4%; при Т2 – 81.4% и 96.3%; Т3 – 91.4% и 94.4%, а при Т4 – 92.4% и 97.4%.**[35]** EUS превъзхожда компютърната томография в това направление и остава единствената методика, която може да диференцира отделните слоеве на езофагеалната стена.**[36]**

Ендоскопската ехография има висока чувствителност и специфичност по отношение N-стадирането на езофагеалния рак. Все още няма ясно дефинирани EUS-критерии за малигненост на лимфните възли, тъй като някои от белезите са налице и при възпаление или има наличие само на микроскопска инфилтрация. Прието е, че суспектни са

лимфни възли с размер >5 mm, с кръгла форма, хипоехогенна структура, ясно отграничени от околните структури.**[37]** Това обяснява и защо чувствителността на EUS в N-стадирането на езофагеалния рак нараства от 84.7% на 96.7% при комбиниране на образния метод с FNA, а специфичността – от 84.6% на 95.5%.**[35]**

Точността на ре-стадирането на езофагеални и стомашни карциноми с EUS след химио/лъчетерапия към момента е обект на спорове. След такава терапия, възпалителните и цикатрициални процеси не могат да се различат от малигнена инфилтрация и затова при такива болни не се препоръчва рутинна EUS-оценка. Както при първичните тумори, и при рецидив е необходима хистологична верификация. Ендосонографската оценка при локален рецидив има относително висока чувствителност, но специфичността е ниска, поради подлежащите инфламаторни и цикатрициални промени.**[32]**

4. Ендоскопски ултразвук при болести на стомаха

Индикациите за ендосонографско изследване и оценка на стомаха са принципно сходни с тези при находки в хранопровода. Поради вариабилната позиция на стомаха и следователно на EUS-апарата, чувствителността и специфичността на метода при стомашните лезии са по-ниски.**[32]**

Бенигнени заболявания

Ендоскопският ултразвук може със сигурност да оцени принадлежността на стомашните полипи към повърхностната мукоза. Окончателната диагноза и класификация на стомашните полипи е

възможна само след пълно отстраняване и хистологична оценка, но преди това EUS може да изключи трансмурален растеж при по-големите лезии.**[32]**

Конвенционалният ендоскопски ултразвук в общия случай е от по-малко значение при диагнозата на стомашните язви, тъй като тя следва да се потвърди и хистологично. Ролята му обаче е безспорна при клинични и образни суспекции за малигненост и неинформативност на взетите множество биопсии**.[38]** Трябва да се отбележи и факта, че при пенетриращите язвени лезии, конвенционалното изследване невинаги може да различи хипоехогенния вал на пенетрацията от малигнена инвазия. Демонстрирана е корелация между измерената дълбочина на пенетрация и времето до епителизация на язвата, но методът в тези случаи няма особено практическо приложение.**[39]** При болест на Crohn EUS спомага за оценката на трансмуралното възпаление и сформираните фистули и абсцеси.**[32]**

При оценката на задебелени стомашни гънки, конвенционалният EUS може с голяма сигурност да преположи диагнозата, но хистологичната верификация остава задължителна. Фовеоларната хиперплазия и болестта на Menetrier, с характерното задебеляване само на двата вътрешни слоя, трябва да се различи от други нозологични единици (като дифузен стомашен рак, linitis plastica и стомашен лимфом). Задебеляването на мускуларис проприа обикновено е белег на малигненост. С EUS могат да се открият интрамурални съдове при пациенти с портална хипертония. Основно предимство на метода при големи стомашни гънки е, че позволява оценката на интрамурални съдови структури преди ендоскопска резекция.**[32]**

Малигнени тумори

Ракът на стомаха е едно от най-честите малигнени заболявания в световен мащаб, като терапевтичните възможности при тези болни зависят най-вече от точното стадиране. Основното предимство на EUS е възможността за диференциране на слоевете на стомашната стена. Конвенционалният ендоскопски ултразвук най-често се използва при по-големи лезии, суспектни за напреднал рак, докато при малките и плоски лезии много по-информативни са минисондите.**[40]** Клиничната значимост на EUS зависи от това дали предоперативната оценка на тумора ще промени избора на терапевтична процедура. Към момента са налични няколко алтерантиви за лечение както на ранен, така и на напреднал стомашен рак. Изборът между конвенционална хирургична резекция и локална терапия при ранен рак (ендоскопска мукозна резекция – EMR; ендоскопска субмукозна дисекция – ESD; лапароскопска резекция; аргон-плазмена коагулация – APC; фотодинамична терапия), или хирургия с химио/лъчетерапия или палиативно лечение при напреднал рак, се определя от стадия на болестта (TNM).**[32, 41]**

С EUS може да се визуализират всички форми на стомашен рак, включително изпъкнали, плоски, вдлъбнати и улцерирани лезии.**[42]**

Туморът се представя по следния начин:

T1 – задебеляване или инфилтрация на мукоза (T1a) и субмукоза (T1b), при интактен IV мускулен слой. Мукозните лезии и такива със субмукозна инвазия <500 μm няма вероятност да дадат лимфна дисеминация и са индицирани за локална терапия, ако няма други противопоказания. Дискретните плоски или хлътнали лезии ендосонографски могат да изглеждат като лека неравност на първи

слой и съвсем леко задебеляване на втори слой, което налага задължителна хистологична верификация на лезията.

T2 – инфилтрация на мускуларис проприа (T2a) и субсерозата (T2b), но ехографската диференциация между двата слоя не е възможна при пациенти без асцит.

T3 – туморът ангажира серозата (висцерален перитонеум), без инфилтрация на съседни органи.

T4 – туморна инвазия на околни структури и органи.

Трябва да се отбележи, че по този начин се стадират тумори, възникнали на повече от 5 cm от гастро-езофагеалната връзка, без разпространение към хранопровода.**[43]**

За да се дефинира разпространението на тумора в субсероза (T2) или сероза (T3), на първо място следва да се различи медуларен от скирозен тип растеж, на базата на ехографския образ. Най-общо, медуларният тип растеж има добре демаркирани граници и хомогенна хипоехогенна вътрешна структура, докато скирозният тип има размазани граници, хетерогенна вътрешна ехоструктура и следи от слоистост на стената. При медуларен тип растеж избутването на външния ръб означава, че туморът все още е ограничен в субсерозата, а назъбената външна граница – серозна инвазия. При скирозната група дори и малка размазана издатина на външния ръб говори за серозна инвазия и само избутване с отчетлива граница значи субсерозно ангажиране. Окончателното диференциране между тумори T2 и T3 е трудно и изисква значителен опит.**[32, 41]** Според мета-анализ от 2008 г., сборната сензитивност и специфичност на EUS в диагностиката на T1 е съответно 88.1% и 100%; за T2 – 82.3% и 95.6%; за T3 – 89.7% и 94.7%; за T4 99.2% и 96.7%.**[46]**

Регионалните лимфни възли на стомаха включват: перигастрални по малка и голяма кривина; лимфни възли по хода на а. гастрика синистра, хепатика комунис, лиеналис и целиака; хепатодуоденалните лимфни възли. Като N1 се означава ангажиране на 1 или 2 регионални лимфни възела, N2 – 3-6 л.в., N3 – 7 и повече регионални л.в. Засягането на други интраабдоминални лимфни възли (ретропанкреасни, мезентериални, парааортални), се означава като далечно метастазиране**.[32]**

Сонографската структура на лимфните възли (хомогенна с/у хетерогенна) е доказано най-чувствителния параметър за малигнена инфилтрация, следвана от отграничаване на границите (ясна с/у размазана), форма (кръгла с/у овална) и размер на л.в. (>10 mm с/у <10 mm). Наличието на всички четири параметъра (т.е. хомогенен ясно отграничен кръгъл лимфен възел с размер >10 mm) има позитивна предиктивна стойност за малигненост 100%.**[44]** Въпреки това, всички четири храктеристики заедно са налице само при 25% от малигнените лимфни възли, а до 30% от тях са < 5 mm**.[45]** При N-стадирането на стомашния рак чувствителността и специфичността на EUS са съответно 58.2% и 87.2% за N1; 64.9% и 92.4%.**[46]**

При сравнение с другите образни диагностични модалности, EUS превъзхожда CT и MRI при T-стадирането на стомашния рак. Още повече, че при тях е почти невъзможно доказването на T1, освен при изпъкнали лезии. Въпреки това, ограничената дълбочина на скениране при EUS прави метода неинформативен при оценката на отдалечени лимфни възли и далечни метастази (M). По отношение на точността, EUS и CT по-скоро се допълват, отколкото да си съперничат – EUS е водещ при оценка дълбочината на туморна инвазия, а CT или MRI са

избор при диагнозата на далечни метастази и засегнати отдалечени лимфни възли**.[32, 46]** Критериите за малигненост на лимфните възли не могат категорично да ги разграничат от бенигнените. Затова, при индикации често се прилага EUS-FNA както за подобряване точността на N-стадирането, така и за диагностициране на окултна перитонеална карциноза**.[41, 47]**

След гастректомия, EUS е полезен метод за откриване на малигнена инфилтрация на лимфни възли. При диагнозата на локален рецидив, трябва да се има предвид, че възпалителните процеси и съединителната тъкан може да доведат до фалшиво-позитивни резултати. Също така, при ендосонографско изследване на стомаха, трябва да се предвижда и възможността за метастази в стомашната стена (напр. от меланом или овариален карцином).**[32]**

5. Ендоскопски ултразвук при болести на дуоденума

Бенигнените (30-50%) и малигнени тумори (50-70%) на тънкото черво са редки (<5% от всички гастроинтестинални тумори, 0.1% от всички малигнени тумори; честота 1:100000). Бенигнените тумори са по-чести в дисталните отдели на тънкото черво, докато честотата на малигнените намалява от проксимална към дистална посока (дуоденум 50%, йеюнум 30%, илеум 20%). Аденокарциноми, карциноидни тумори, лимфоми и саркоми са най-често диагностицираните малигнени тумори на тънкото черво, като честотата им нараства с възрастта. Ендосонографската оценка на туморите на дуоденалната стена се подчинява на същите принципи, които важат при изследването на хранопровода и стомаха. Особено място при EUS в дуоденума има

оценката на болестите на papilla Vateri, билиопанкреасното дърво и панкреаса.**[32]**

6. Ендоскопски ултразвук при гастроинтестинални лимфоми

Гастроинтестиналният тракт е най-честата локализация за изява на екстранодални не-Ходжкинови лимфоми (NHL). Първичните гастроинтестинални лимфоми са независима нозологична единица, като съществуват разлики между стомашните и интестинални лимфоми по отношение на етиология, хистоморфология и клиничен ход. Според класификацията на Световната Здравна Организация (2002 г.)**[48]** те се разделят на:

- <u>В-клетъчни NHL на ГИТ</u>: маргинално-зонов В-клетъчен лимфом на мукоза-асоцииранатa лимфоидна тъкан (MALT); фоликуларен лимфом (I-III ст.); мантелно-клетъчен лимфом (лимфоматозна полипоза); дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом със/без MALT-компоненти; лимфом на Burkitt; имунен дефицит-асоцииран лимфом
- <u>Т-клетъчни NHL на ГИТ</u>: ентеропатия-асоцииран Т-клетъчен лимфом (EATCL); периферен Т-клетъчен лимфом (non-EATCL)

Над 70% от първичните гастроинтестинални NHL са стомашни, като доминиращи са маргинално-зонов В-клетъчен лимфом на MALT и дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом. Интестиналните лимфоми представляват около 20-30% от случаите, а тези на колона са рядкост. Засягане на множество органи на ГИТ се среща при 6%. Клиничната

картина е неспецифична – абдоминален дискомфорт, болка, повръщане, диария, загуба на тегло, окултно кървене, но нерядко стомашният лимфом е и случайна находка по време на гастроскопия. Усложнения като обструкция, перфорация и кървене са казуистика при стомашните лимфоми, но чести при интестиналните.**[49]**

Диагнозата се фокусира върху два аспекта: прецизна хистологична класификация, типизиране и градиране на лимфома, и акуратно стадиране. Стомашните лимфоми са достъпни ендоскопски, затова езофагогастродуоденоскопията е от изключително значение за диагнозата. Разнообразният и неспецифичен ендоскопски образ на лимфомите налага биопсиите да се взимат на принципа „gastric mapping": 8-10 биопсии от суспектните зони, четири квадрантни биопсии от нормално изглеждаща мукоза в антрум и корпус, две биопсии от фундус и бърз уреазен тест от антрум и корпус.**[32, 50]** След установяване на диагнозата лимфом, са необходими различни изследвания, които да оценят разпространението на болестта, т.е. тя да се стадира, като сред тях ендоскопският ултразвук, конвенционалната ехография и компютърната томография са задължителни**.[52, 53]** Към момента в стадирането на стомашния лимфом все по-често се използва Paris classification, базирана на TNM класификацията, която отразява дълбочината на ангажиране на стомашната стена и има отношение към прогнозата и отговора на ерадикационна терапия:

- T1 – мукоза и субмукоза;
- T2 – мускуларис проприа, субсероза;
- T3 – серозна пенетрация;
- T4 – инфилтрация на съседни структури

При N-стадирането N1 отговаря на ангажиране на регионални л.в. (компартменти I+II), N2 – компартмент III (ретроперитонеални, мезентериални и пара-аортални л.в.); N3 – инфра и супрадиафрагмални лимфни възли. Като M1 се означава дисеминация на лимфома.**[53]**

Ендоскопският ултразвук е единствената образна методика, която различава слоевете на стомашната стена и едновременно с това визуализира ангажираните перигастрални лимфни възли. EUS – образът на стомашните лимфоми варира според тяхната форма. **[51]** Могат да се представят от фокална нодуларна инфилтрация на мукозата или като дифузно циркумферентно мукозно задебеляване. В този случай, ако лезията е в корпуса, нормален образ на стомашната стена в антрума ще контрастира на находката. Понякога образът е смесен, със задебелена мукоза и фокална загуба на нормалната слоистост на стената. Ендосонографската находка при лимфом може да наподоби linitis plastica, болест на Menetrier, тежки възпалителни промени или метастази в стомашната стена.**[32]** В по-стари студии (от времето на хирургичното лечение на стомашния лимфом и сравнение на EUS-находките с резециран материал), EUS показва високи нива на диагностична точност както за T (80-92%), така и за N-стадирането (77-90%).**[54]** В днешно време, когато са актуални консервативните терапевтични стратегии, ендосонографията тепърва ще затвърждава своето място като метод за оценка на отговора към химио- и лъчетерапия.**[32]** Ендоскопският ултразвук може доказано да установи регресията на лимфом след успешна ерадикация на H.pylori.**[55]**

7. Ендоскопски ултразвук при субепителни тумори на ГИТ

Една от основните индикации за ендоскопска сонография е изследването на възможни субепителни тумори и тяхната диференциална диагноза, класификация и проследяване.**[56]** Липсват достоверни данни за честотата на субепителните тумори и други субмукозни лезии на ГИТ, тъй като в по-голямата си част те остават асимптомни и недиагностицирани през целия живот. В едно проучване са изследвани 150 езофагогастрални резекции по повод карцином и в повече от 50% от тях са открити и малки мезенхимни тумори (0.2 – 12.0 mm) – в 10% от случаите 1 или 2 малки стромални тумора, а в 47% 1 до 13 лейомиоми.**[57]** Разбира се, субепителни тумори се диагностицират много по-рядко при рутинните ендоскопски изследвания – в една Азиатска серия такива са описани при 795 от 104 159 горни ендоскопии (0.76%).**[58]**

Субепителните тумори на ГИТ обикновено са инцидентна находка и може да нямат никаква връзка със симптомите, насочили пациента към ендоскопско изследване.**[59]** Симптоматичните лезии се представят с окултно или явно кървене от ГИТ, болка, абдоминален дискомфорт, дисфагия или симптоми на интестинална обструкция.**[60]**

Разпределението на субепителните тумори в горен ГИТ не е равномерно – най-често е засегнат стомаха (60-70% от случаите), по-рядко хранопровода (20-30%) и в по-малко от 10% от случаите – дуоденума. Ендоскопската находка може да варира от почти незабележими издатини, до малки полипоидни лезии или големи пролабиращи маси.**[59, 61]**

Ендоскопията самостоятелно не може категорично да разграничи субепителни тумори, интрамурални варици или импресии на стената от екстралуминални лезии. Освен това методиката не може да оцени типа на лезията, дълбочината и размера й, както и дали околните структури са засегнати**.[62]** Конвенционалните ендоскопски биопсии също обикновено са неинформативни, тъй като полученият материал е от покривния епител, а не от самата лезия. По-инвазивните биопсични методи: "buttonhole" или jumbo биопсии, имат ниска диагностична точност и са високо-рискови.**[63, 64]** Това прави ендоскопският ултразвук атрактивен неинвазивен метод за изследване на субмукозните лезии на гастроинтестиналния тракт.**[65]**

7.1 Субепителни тумори или екстрамурални импресии на стената

Ендоскопският ултразвук е достоверен метод за разграничаване между субепителни тумори и импресии на стената на органа от външни структури/лезии с висок interobserver agreement при диагнозата. В сравнение с други методики като бариев контраст, ендоскопия с биопсия и компютърна томография, EUS показва значително превъзходство в диагнозата на такива лезии и затова следва да бъде метод на първи избор.**[66]** Според данни от проучвания, сред ендоскопските находки, суспектни за субепителни тумори, делът на екстрамуралните лезии с импресия на стената е в диапазона от 14-42%. Те обикновено се дължат на нормални околни структури – лиенална артерия, слезка, жлъчен мехур, панкреас, черен дроб, яйчници, матка, черво. По-рядко причина са бенигнени патологични промени в околните органи – в горен ГИТ такива са кистите в черен дроб,

панкреас и слезка, медиастинални кисти, възпалителни промени на жлъчния мехур и панкреаса, бенигнени чернодробни и панкреасни тумори, аденоми на надбъдреците, артериовенозни малформации или артериални аневризми. Много рядко външната компресия на стената е предизвикана от малигнени тумори в органите по съседство (напр. карцином на жлъчен мехур, колон, панкреас, ляв надбъбрек, матка или яйчник, плеврални, перитонеални и медиастинални тумори или лимфоми).**[65-69, 73]**

7.2 Ендосонографско описание и класификация на субепителните лезии

Всички налични налични към момента ехоендоскопи, включително и високо-честотните мини-сонди, осигуряват детайлен образ на стената на органите от храносмилателния тракт и правят възможно определянето на това от кой слой на стената произхождат субепителните лезии. Освен това, в общия случай е възможно да се определи и размера на лезията в две равнини. Проучванията показват, че EUS-определеният размер на субепителните тумори е сравним с хирургично отстранените резектати, с изключение на големите тумори, които се простират извън сонографската дълбочина на проникване.**[73]**

Ендосонографската класификация на субепителните тумори се базира на техните граници, ехогенност, хомогенност и характер на структурата, както и тяхното отграничаване или инфилтрация на прилежащите слоеве.**[70]** Ехогенността им се сравнява с muscularis propria (хипоехогенна), субмукозата (хиперехогенна) и лумена на изследвания орган, който следва да бъде изпълнен с вода (или да се

използва балон с вода) и съответно – аехогенен**.[71]** Някои автори диференцират ехогенността в по-големи детайли, използвайки паренхима на слезката за сравнение. Други критерии за класифициране на субепителните тумори са компресибилност с върха на ехоендоскопа, наличието на улцерации, наличието на сонографски абнормни или увеличени лимфни възли по съседство, връзка между интрамуралната лезия и екстрамурални структури. На базата на тези критерии, ендосонографското описание на субепителните лезии трябва да отразява следното:

- Ендоскопска находка: локализация на лезията, промени на лигавицата в зоната на протрузията (напр. еритем, лимфангиектази, ерозии, улцерации, коагулуми, активно кървене, цвят на лигавицата); плоска или педункулирана; наличие на централен нидус (ядро), консистенция, подвижност, “pillow sign” /хлътване след допир с биопсичен форцепс/, “tenting” /свободно повдигане на надлежащата мукоза с форцепс/
- Ендосонографска находка: диаметър, измерен в две равнини; слой на стената, от който изхожда лезията (възможно/невъзможно да се определи; 2-ри хипоехогенен слой /muscularis mucosae/ - 3-ти хиперехогенен слой /submucosa/ - 4-ти хипоехогенен слой /muscularis propria/ - екстрамурална лезия); граници (гладки, неравни); разграничаване от околните структури; структура (солидна, кистична, смесена); ехогенност на лезията (аехогенна, хипо/хиперехогенна, смесена); хомогенност; вътрешни зони

(повлекла, калцификати, тубуларни/кистични структури, единични или множествени)

- Други находки: оценка на кръвоснабдяването; морфология, локализация и брой на суспектни лимфни възли; чернодробни лезии във видимите части от хепара; наличие на свободна течност в перитонеалната кухина/плеврални изливи.**[59, 62, 70, 71, 73**]

Използването на Doppler при съвременните електронни ехоендоскопи прави възможна оценката на перфузията на субмукозните структури, което опростява и акцелерира диагностичния процес.**[72]** Като модификация на класификацията, използвана от Hizawa et al.**[71],** Jenssen и Dietrich предлагат класифицирането на субмукозните лезии в следните категории **[70, 73]**:

- Васкуларни
- варици
- съдови малформации и хемангиоми
- Кистични
- прости кисти (солитарни, множествени)
- поликистични/септирани кисти
- смесени солидно-кистични лезии
- Солидни
- хиперехогенни (хомогенни, хетерогенни, нехомогенни)
- хипоехогенни (хомогенни, хетерогенни, нехомогенни)
- смесена ехогенност (хетерогенни).

7.2.1 Васкуларни субепителни лезии

Ендоскопският ултразвук с Doppler все повече навлиза в практиката като метод за оценка на езофагогастралните варици и преценка за ендоскопското им лечение.**[74, 75]** EUS визуализира не само колатералните вени (пери- и параезофагеални) около хранопровода, но и перфорантните вени, които ги свързват с варикозните съдове, като те са асоциирани с висок риск от кървене и ранен рецидив след първоначална ерадикация.**[76]** Ако диагнозата на вариците не е поставена при конвенционална ендоскопия, с EUS те се разпознават чрез проследяване на техния ход, компресибилност и демонстрацията на екстрамурални колатерали. Изолираните стомашни варици и дуоденалните варици, имитиращи задебелени гънки или субмукозни тумори лесно се диференцират с ендоскопско ултразвуково изследване. Варикозните съдове са обикновено аехогенни/хипоехогенни структури, разположени в субмукозата (3-ти слой), често силно нагънати, с перфузионен сигнал. Допълнително предимство на метода е възможността за визуализиране на портоспленална тромбоза.**[67]**

Хемангиомите обикновено са солитарни васкуларни тумори и може да възникнат навсякъде в гастроинтестиналния тракт. Стомашните хемангиоми са редки и съставляват 1.6% от бенигнените гастрални тумори**.[77]** Кавернозните хемангиоми са съставени от големи васкуларни пространства, покрити с ендотел, а капилярните се състоят от множество малки капиляри, като не е ясно дали представляват истински неоплазми или вродени малформации. Понякога гастроинтестиналните хемангиоми се асоциират с кожни

хемангиоми или телеангиектазии. Наличието на множество лезии е свързано със синдроми като Klippel-Trénaunay, Maffucci, blue rubber-bleb nevus, или болест на Osler-Rendu-Weber**.[78]** Хемангиомите на ГИТ може да се манифестират клинично във всяка възраст, но са по-често срещани в детската възраст и постепенно инволюират. Могат да се изявят с хеморагия, коремна болка или волвулус и затова следва да се резецират. Ендоскопски се виждат като синкаво-черни интрамурални лезии, а EUS образът съответства обикновено на аехогенна/хипоехогенна поликистична структура в субмукозата (3-ти слой) с видима перфузия, което значително улеснява диагнозата**.[73, 78]**

7.2.2 Кистични и смесени солидно-кистични субепителни лезии

Аехогенните не-васкуларни субепителни лезии или съдържащи такава компонента, се отнасят към широк спектър от подлежащи диагнози и затова, с цел опростяване на диагностичния процес, екзаминаторът трябва на първо място да различи простите кистични лезии, поликистичните/септирани лезии, и смесените солидно-кистични лезии:

Прости кистични

- Дупликационни кисти
- Бронхогенни кисти
- Хетеротопична стомашна мукоза
- Рядко: Brunner жлезен хамартом; мукоцеле; интрамурална панкреасна псевдокиста; абсцес на стомашната стена (хипоехогенен); панкреасна хетеротопия

Мултикистични/септирани

- Лимфангиом
- Хетеротопична стомашна мукоза и gastritis cystica profunda
- Brunner жлезен хамартом

Солидно-кистични

- Панкреасна хетеротопия
- Лимфангиом
- Рядко: туберкулом; GIST с кистична дегенерация **[70, 71, 73, 79]**

Простите сумбукозни кисти се откриват ендосонографски в хранопровода, стомаха, дуоденума и близо до илео-цекалната клапа. Те са кръгли аехогенни лезии с гладки ръбове, които може да се притиснат само леко с върха на апарата и показват дорзално усилване. Понякога, във вътрешността на кистата може да се види седиментиран дебрис. Дупликационните кисти обикновено се разпознават по двойната си стена, макар такава невинаги да е видима, и изхождат от 3-ти субмукозен слой, или са разположени външно на стената. Около 10-15% от дупликациите на ГИТ са езофагеални (може да са свързани с хранопровода – параезофагеални, или интрамурални), разположени най-често в долната трета**.[80]** Стомашните дупликационни кисти са редки, обикновено разположени по голямата кривина на стомаха с обща стена и кръвоснабдяване, при специфична концентрична перисталтика.**[81]** В селектирани случаи, под антимикробна профилактика, EUS-FNA може да е от полза като по-нататъшен диагностичен и терапевтичен подход.**[82]**

Кистичните и кавернозни лимфангиоми са най-често срещаните поликистични субепителни лезии. Обикновено се намират в тънкото и дебело черво, по-рядко в стомаха и хранопровода. Тези бенигнени лезии се състоят от кухини или дилатирани лимфни съдове, разположени в субмукозния или мукозен слой на стената. Вътрешната им стена е покрита от епителен слой, а септите се състоят от гладко-мускулна или съединителна тъкан. В зависимост от размера и локализацията им, понякога са симптоматични. Ендоскопски изглеждат като меки полипоидни структури на широка основа, много рядко на краче, покрити с нормална или еритемна лигавица, лесно се компресират с биопсичната щипка. Ендосонографски, лимфангиомите обикновено са разположени в третия хиперехогенен слой, макар че могат да достигнат и втори слой. EUS-образът може да варира както според размера и броя на дилатираните лимфни съдове, така и според степента на септиране, като липсва перфузионен сигнал. Ако лимфангиомът се състои от умерено дилатирани, нагънати лимфни съдове, или съдържа малки кисти, ендоехографският образ ще покаже множествени хипо/аехогенни зони, с хиперехогенни септи. Ако съдовете са малки (<1 mm), лимфангиомът може да изглежда като нехомогенен субмукозен тумор със смесена ехогенност.**[73, 83]**

Хетеротопия на стомашна мукоза, субмукозна хиперплазия на Brunner-жлези, субмукозни хамартоми, ентерални кисти – сходен образ и ендосонографска локализация на лезията във 2-ри и 3-ти слой на стената може да се наблюдава при различните типове субепителна хетеротопия на стомашна, дуоденална и ентерална мукоза. Ендоехографската находка варира от прости кисти (може да бъдат и множествени), през поликистични лезии с хиперехогенни септи, до

нехомогенни хиперехогенни субмукозни тумори с малки кистични зони. Особен случай е gastritis cystica profunda, който обикновено се среща при пациенти след гастроентероанастомоза – лезията често е близо до анастомозата и може да се представи като задебелена гънка, субмукозна лезия или изолиран полип. Състоянието се счита за преканцероза и EUS образът показва поликистична лезия с хиперехогенни септи, локализирани в задебеления трети (субмукозен) слой на стената.**[73, 84-86]**

Хетеротопична панкреасна тъкан (аберантен или ектопичен панкреас) – дефинира се като панкреасна тъкан, която няма нито анатомична, нито съдова цялост с нормално локализирания панкреас. Честотата му при аутопсия е оценена между 0.6%-13.7%.**[87]** В 90% от случаите ектопичният панкреас се намира в стомаха (антрум), дуоденума или проксималния йеюнум. Макроскопски има вид на солитарна, хемисферична умбилицирана маса с размер до 4 cm в диаметър и обикновено се локализира в субмукозата, но може да се простира и до muscularis propria и субсероза. Според класификацията на Heinrich, аберантният панкреас може да бъде: тип I хетеротопия – съдържа всички елементи на панкреасна тъкан (ацини, дуктули, Лангерхансови острови), тип II – без островна тъкан, тип III – съставен изцяло от дуктули (аденомиома)**[88],** като това има отношение и към ендосонографския образ. Тип I и II имат вид на хетерогенна и хипоехогенна субепителна лезия с неясни граници, фини пръснати хиперехогенни зони, понякога калцификати, като в една трета от случаите налице са и малки кистични пространства и каналчести структури.**[71, 79, 89]** Тип III хетеротопия, както и ектопичен панкреас с псевдокиста дава образ на проста или септирана аехогенна лезия с

гладки ръбове, локализирана в третия ехогенен слой.**[90]** Неравните ръбове при тип I и II се дължат на лобулираната ацинарна тъкан, а смесената ехогенност – на наличието на дуктули, малки кистички, зони с мастна тъкан и снопчета мускулна тъкан. Характерна черта на субмукозната панкреасна хетеротопия е задебеляването на четвъртия слой на стената в зоната на лезията. В една серия от 10 ектопични панкреаса, локализирани в стомаха и изследвани ендосонографски и хистологично, 50% са локализирани само в трети слой (субмукоза) и лесно се диференцират от мускулния 4-ти слой (separate - тип), а останалите се простират в трети и четвърти слой на стената (fusion - тип).**[91]** Ектопичният панкреас обикновено е случайна находка при ендоскопия, операция или постмортем изследване. Рядко може да бъде симптоматична – обструкция на изхода на стомаха или интестинална обструкция, улцерация с кървене, механичен иктер, ектопичен панкреатит, кистична дистрофия или сформиране на псевдокиста, а неоплазми с произход от нея (аденокарцином, муцинозен тумор, невроендокринен тумор) са казуистика.**[73, 87, 92, 93]** Взимайки предвид обичайния ендоскопски образ, диагнозата панкреасна хетеротопия може да се постави ендосонографски с голямо ниво на сигурност.**[89]**

7.2.3 Солидни субепителни лезии

Ехогенни субепителни лезии – липоми, фиброми и фиброваскуларни полипи. Липомите са най-честите ехогенни субепителни лезии. Обикновено изглеждат като плоски или надигнати полипоидни лезии, но може да бъдат и на краче. Най-често са

локализирани в десния колон, но се срещат и в стомаха и дуоденума. Често ендосонографско изследване дори не е необходимо, ако ендоскопската находка е типична (жълтеникаво блестящ мековат надигнат участък с позитивен ‘pillow sign’ при допир с биопсичната щипка).**[59, 62]** Ендосонографски, липомите са интензивно хиперехогенни, изцяло хомогенни добре отграничени лезии, локализирани в третия слой на стената (субмукоза). Понякога може да има и нехомогенни участъци във вътрешността, особено ако туморът е с големи размери.**[59, 73]** Диагнозата липом показва добър interobserver agreement, като диференциалната диагноза включва фибром, а в хранопровода – и фиброваскуларни полипи (фибролипоми). Фибролипомите се състоят от смес от мезенхимни тъкани с различно съдържание на мастна тъкан, като само липоматозните зони изглеждат хомогенно ехогенни, докато фиброзните и мускулните компоненти на тези полипи са хипоехогенни.**[66, 94]** Много рядко, инфламаторните фиброидни полипи може да изглеждат хиперехогенни, ако мрежата от малки кръвоносни съдчета предизвиква множество отблясъци.**[95]**

Хипоехогенни субепителни тумори – представляват много хетерогенна група и изправят екзаминатора пред няколко проблема – обсегът на диагнозата включва от изцяло бенигнени тумори като лейомиом, гломусен тумор, грануларно-клетъчен тумор, шваном, панкреасна хетеротопия и инфламаторен фиброиден полип, до (потенциално) малигнени лезии като гастроинтестинален стромален тумор (GIST), невроендокринен тумор, лейомиосарком, малигнен лимфом и субмукозни метастази.**[96]** Много рядко амилоидоза, ендометриоза, кавернозни хемангиоми, туберкулоза, инфламаторни

тумори и абсцеси може да се представят като хипоехогенни субепителни маси.**[73]**

7.3 Обща характеристика на мезенхимните гастроинтестинални тумори

7.3.1 Гастроинтестинални стромални тумори (GISTs)

GISTs заслужават специално внимание, тъй като са най-честите мезенхимни тумори на ГИТ, с разнообразен клинико-патологичен спектър. Те формират континуум по отношение на биологичния си потенциал независимо от мястото на появата им, и не могат да бъдат разделени така ясно на малигнени и бенигнени. Стромалните тумори вероятно произхождат от (или делят обща стволова клетка с) интерстициалните клетки на Cajal. Тези клетки са локализирани в plexus myentericus и изпълняват ролята на “pacemaker”, предизвикващ перисталтичните контракции по хода на ГИТ.**[97]** GISTs може да възникнат навсякъде по хода на гастроинтестиналния тракт, като са най-чести в стомаха (50-60%) и тънкото черво (30-35%) и по-редки в колон и ректум (5%) или в хранопровода (<1%). Стромалните тумори, локализирани на друго място в абдомена - обикновено оментум, мезентериум или ретроперитонеум (<5% от всички GISTs) се отнасят към групата на екстра-гастроинтестиналните тумори (E-GISTs), като някои от тях може да са метастатични лезии от нелокализиран първичен тумор.**[98]**

Понятието GIST се въвежда още през 80-те години,**[99]** но тези неоплазми не са широко разпознаваеми до началото на 21-ви век. През

1998 г. са открити мутациите на *KIT*-онкогена при GIST**[100]**, а през 2001 г. – imatinib – селективен инхибитор на KIT, platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs), и на някои други тирозин-кинази, се доказва като високо ефективен в лечението на напреднал GIST.**[101]** Преди това, стромалните тумори често са били класифицирани като лейомиоми, лейомиосаркоми или лейомиобластоми.**[102]**

Патоморфологично туморите обикновено са добре отграничени и псевдо-капсулирани, понякога на краче, произлизат от мускулния слой на стената (4-ти слой, по-рядко 2-ри) и могат да имат вретеновидно-клетъчна (70-80%), епителоидно-клетъчна (20-30%) или смесена хистологична характеристика (10%). За разлика от миогенните и неврогенни субепителни тумори, те се дължат на онкогенна, мутационна gain-of-function активация на KIT (75-80%) или platelet derived growth factor receptor-α (PDGFRA – 8%). KIT и PDGFRA са 2 високо хомоложни тирозин-киназни рецептора от клетъчната повърхност за stem-cell фактор и platelet derived растежни фактори. При нормални условия тези кинази се активират (фосфорилират) при свързване с лиганда. Мутиралите рецептори добиват свойството да се само-фосфорилират, независимо от лиганда, което води до постоянна активност на киназата, с критично значение за клетъчната пролиферация и се счита за водещия механизъм в онкогенезата на GIST.**[103]** При 10-15% от GISTs не се открива *KIT* или *PDGFRA* мутация. Тези т. нар. див тип тумори сформират хетерогенна група, при някои от които са налице онкогенни мутации, действащи надолу по веригата след рецепторните кинази. GISTs от див тип включват тези при неврофиброматоза тип 1 (*NF1* генна мутация), синдром на Carney-Stratakis (рядко), триада на Carney (рядко), *BRAF* мутация (рядко),

мутации в субединиците на succinate dehydrogenase (*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD*), мутации в *RAS*-фамилията (*HRAS, NRAS, KRAS*).**[104, 105]** Имунохистохимично стромалните тумори експресират KIT протеин (stem cell factor receptor protein, CD117) в >90%, DOG1 (anoctamin 1, discovered on GIST, регулатор на хлоридния транспорт) в >90%, CD34 в >60-70%, и понякога гладко-мускулен актин (SMA) в 20-40%, като са негативни за глиален фибрилерен протеин, десмин (<2%) и S100 (<5%).**[106]**

Средната годишна честота на клинично установените GISTs е около 10 случая на милион в Европа, а коригираната по възраст честота е седем случая на милион в Европа и САЩ, при болестност около 130 случая на милион население**.[107]** GISTs може да възникнат във всяка възраст, но повече от 80% са диагностицирани при хора над 50 г. (средна възраст 63 г.). Малкото пациенти под 20 г. (около 0.4%) често имат GIST, асоцииран със синдром. Мъжете и жените са еднакво засегнати, като в някои студии се съобщава за лек превес на пациентите от мъжки пол.**[98]** Малките лезии са обикновено безсимптомни и се откриват случайно при изследвания/оперативна намеса по друг повод в 25% от случаите, а 5% се откриват при аутопсия. Най-честата клинична изява на GIST е кървене (еродиране на надлежащата лигавица – в около 50 % от случаите) със съответно анемия, хематемеза и мелена. Около 20% от пациентите съобщават за абдоминален дискомфорт или коремна болка при по-големите формации. При локализация в тънкото черво и хранопровода, първа изява може да са симптоми на обструкция. Туморите значително варират по размер от 1 до над 20 cm, нерядко налице са фокални некрози и хеморагии, както и кистична дегенерация, чиято оценка има значение при прогнозата и терапевтичното поведение.

Най-общо се приема, че тънкочревните GISTs са с по-голям среден размер и процентът на метастазиращите тумори (предилекция към перитонеум и черен дроб) е по-висок в сравнение с локализираните в стомаха GISTs**.[108]** Приблизително 20% до 25% от стомашните и 40% до 50% от тънкочревните GISTs са клинично малигнени.**[109]** Най-широко приетите и универсални прогностични параметри са туморният размер (максимален туморен диаметър в cm), локализация, митотична активност на 50 high-power fields (HPFs), и наличието на някои специфични мутации.

	Размер	**Брой митози**
Много нисък риск	< 2 cm	< 5/50 HPF
Нисък риск	2–5 cm	< 5/50 HPF
Среден риск	< 5 cm	6–10/50 HPF
	5–10 cm	< 5/50 HPF
Висок риск	> 5 cm	> 5/50 HPF
	> 10 cm	всеки брой
	Всеки размер	> 10/50 HPF

На базата на няколко големи клинико-патологични проучвания, е установена явна връзка между тези параметри и хода на болестта. GISTs на тънкото черво имат по-агресивен биологичен ход от стомашните с подобен размер и митотична активност, особено при тумори над 5 cm с нисък митотичен индекс.**[110]** Ендоскопски туморът варира по размери, обикновено покриващата го лигавица е гладка, с нормален вид, без големи неравности, плътен при допир. Понякога лезията може да е бързорастяща, с недостатъчност на кръвоснабдяването – в резултат на това се развива централна некроза или възпалителна лезия във вътрешността, която може да фистулизира

към лумена и да се изяви кървене**.[111]** Ендосонографски, стромалните тумори дават образ на хипоехогенни, добре отграничени лезии, изхождащи от четвъртия слой на стената (muscularis propria), по рядко от втори слой (muscularis mucosae).**[112]** Основно предимство на метода, е възможността за идентификация на потенциално малигнените стромални тумори - белези на тумора, асоциирани с малигнено поведение, независимо един от друг: размер над 40 mm, неравни външни граници на тумора, наличието на кисти във вътрешността и нехомогенна структура/хиперехогенни фокуси**.[112]** Въпреки, че изброените критерии са от полза за клиничното поведение (кои пациенти да бъдат насочени за оперативно лечение и кои може да останат под наблюдение), окончателната диагноза се базира на цитологично/хистологично изследване и имунохистохимично изследване**.[114]**

7.3.2 Миогенни субепителни мезенхимни тумори

Лейомиоми

Представляват бенигнени мезенхимни тумори с гладко-мускулна диференциация. Най-често са локализирани в хранопровода (долна трета), по-рядко в дисталните отдели на ГИТ. Растежът може да е интралуминален, екстралуминален или комбиниран (с форма на дъмпел), варират по размер и рядко е налице улцерация. Свързани са с втори или четвърти слой на стената (в езофага почти всички изхождат от muscularis propria). Хистологично в 75% имат вретеновидно-клетъчен строеж, 25% - епителоидно-клетъчен. Имунохистохимично 100% позитивират SMA и desmin, негативни са за неврон-специфична

енолаза (NSE), S100, CD117, CD34, DOG1, vimentin. Ендосонографски се характеризират като хомогенно хипоехогенни, често почти аехогенни тумори с гладки ръбове, понякога съдържат и калцификати. За разлика от тях, стромалните тумори с малигнен потенциал обикновено са с по-висока ехогенност в сравнение с нормалния мускулен слой и често имат маргинално хало.**[73, 115, 116]**

Лейомиосаркоми

Изключително рядко са локализирани в ГИТ, винаги изхождат от четвъртия мускулен слой на стената. Имунохистохимично са позитивни за SMA и по-рядко за desmin, негативни за CD117**.[117, 118]**

Гломусен тумор

Редки тумори с произход от модифицирани съдови гладко-мускулни клетки на гломусното телце, които по изключение имат малигнен потенциал. Обикновено са с малък размер и локализирани в стомашния антрум. EUS открива хипоехогенна добре отграничена формация, изхождаща от четвъртия слой, хиперваскуларизирана при Doppler изследване. ИХХ изследване позитивира гладко-мускулен актин (SMA), колаген тип IV и calponin, но никога desmin, CD117 или S100**.[119, 120]**

7.3.3 Неврогенни субепителни мезенхимни тумори

Шваном

Шваномите са редки субепителни тумори с неврален произход и обикновено възникват в проксималната част на стомаха (60-70%), колона (20-30%), или много рядко в тънкото черво и хранопровода. Ендоскопски изглеждат като кръгли или овални (мултинодуларни)

субмукозни маси. Морфологично, тези S100-позитивни вретеновидно-клетъчни, рядко епителоидни или плексиформени тумори приличат на GIST, но са негативни за CD117 и почти винаги са бенигнени. Ендосонографски типично лезията е изразено хипоехогенна, добре отграничена, хомогенна, изхождаща от четвъртия слой на стената, с маргинално хипоехогенно хало, кореспондиращо на лимфоидната обвивка, което затруднява различаването му от стромалните тумори**.[118, 121, 122]**

Грануларно-клетъчен тумор (тумор на Abrikosov)

Само 5-9% от грануларно-клетъчните тумори възникват в гастроинтестиналния тракт и обикновено се откриват в стената на хранопровода. Произхождат най-вероятно от клетките на Schwann и имунохистохимично позитивират S100 и NSE. Най-често са бенигнени и като лейомиома, са локализирани предимно в дистална и средна трета на хранопровода, като може да бъдат и множествени. Ендоскопски са на широка основа, рядко с размер над 2 cm, с жълтеникав отенък подобно на липомите, но за разлика от тях са твърди при допир. Ендосонографски са хомогенно хипоехогенни, с гладък ръб, разположени във втори или трети слой на стената. Високочестотните минисонди може да визуализират по-хетерогенната ехоструктура и неясни ръбове, резултат от смесицата на странично разпръснатите туморни клетки, фиброзата и muscularis mucosae при грануларно-клетъчните тумори, и по този начин да бъдат от полза при диференцирането им от езофагеалния лейомиом. Малигнените грануларно-клетъчни тумори са рядкост – показват инфилтративен растеж, често са с размер над 40 mm и са склонни към лимфна

дисеминация, като тези характеристики са лесно разпознаваеми с ендоскопски ултразвук.**[123, 124]**

7.3.4 Други хипоехогенни субепителни тумори

Инфламаторен фиброиден полип (IFP)

IFPs са редки бенигнени тумори, обикновено разположени в стомашния антрум близо до пилора, много рядко в хранопровода. Съставени са от некапсулирана хлабава периваскуларна съединителна тъкан, която съдържа еозинофилен възпалителен инфилтрат. Полипите често са с улцерирана повърхност, като ендосонографското изследване показва хипоехогенна, хомогенна формация с неясни ръбове, изхождаща от дълбоката мукоза или субмукоза. IFP може да изглеждат и хиперехогенни при богата васкуларизация. За да се диференцират от GIST, трябва да се има предвид, че тези полипи също позитивират CD 34, но никога CD117.**[95, 118, 125]**

Невроендокринни тумори (карциноиди)

Карциноидите произхождат от ентерохромафин-подобните клетки, локализирани в дълбоката мукоза. Стомашните карциноиди се разделят на три категории, като ендоскопски обикновено са леко жълтеникави, плоски или семипедункулирани лезии с интактна надлежаща мукоза. Тип I обикновено са <1 cm, често мултиплени, може да са полипоидни с малка централна улцерация. Околната лигавица макроскопски може да е нормална или с придружаваща пептична язва, особено при тип II, или атрофична (тип I). Ендосонографски лезиите са малки, локализирани в субмукозата,

недобре отграничени, с нехомогенна, хипоехогенна структура, оприличавана на „сол и пипер”.**[71, 126]**

8. Ендоскопски ултразвук при болести на панкреаса

Ендоскопският ултразвук (EUS) е важна част от съвременната гастроинтестинална ендоскопия и към момента е неразделна част от диагностиката на панкреасната патология. Още повече, с напредването на технологията, EUS все повече навлиза и като терапевтична модалност в клиничната практика.

Приложения на еносонографията в панкреасната патология:[**127]**

Диагностични	***Терапевтични***	***Проучвани/новости***
Остър билиарен панкреатит	CPB/CPN	Дренаж на жлъчната система
Хроничен панкреатит	Дренаж на псевдокисти	Дренаж на панкреасен канал
Солидни тумори		Аблация на кисти
Кистични лезии	Некрозектомия при WOPN	Маркиране на тумори
		Инжекционна терапия/аблация на тумори
		nCLE
		Панкреасна цистоскопия

CPB – celiac plexus block
CPN – celiac plexus neurolysis
WOPN – walled-off pancreatic necrosis
nCLE – needle-based confocal laser endomicroscopy

8.1 Нормален EUS образ на панкреаса

Нормално, панкреасът ендосонографски има хомогенна структура, която се оприличава на „сол и пипер” и поради по-голямото съдържание на мазнини, изглежда по-ехогенен в сравнение с черния дроб. EUS изследването на панкреаса започва от дистален дуоденум, където се визуализира proc. uncinatus, след което трансдюсерът се изтегля към папила Фатери. В тази позиция достъпни за оглед са главата на панкреаса, заедно с дисталния жлъчен канал и панкреасния канал, преминаващи в ампулата. При пациентите с pancreas divisum главният (дорзален) панкреасен канал се влива в papilla minor и може да се види ‘the crossed duct sign’ (кръстосване на панкреасния и жлъчен канал). При изтегляне на трансдюсера в дуоденалния булбус, се прави оглед на останалата част от главата, проксималния общ жлъчен канал и жлъчния мехур. При позициониране на трансдюсера в тялото и фундуса на стомаха, се изследват тялото и опашката на жлезата. Панкреасният канал може да се проследи като тубуларна анехогенна структура с размери до 3 mm в главата, 2 mm в тялото и 1 mm в опашката на жлезата, като рядко може да се проследят и странични клончета.**[127]**

8.2 Ендоскопски ултразвук при остър панкреатит

Според съвременната концепция, диагнозата остър панкреатит се поставя на базата на клинични и биохимични параметри и EUS не е необходим за тази цел. Още повече, няма доказана полза при EUS оценката на тежестта на острия панкреатит, където утвърдено място

имат клиничните скорови системи и компютър-томографската (КТ) оценка.**[128]** Ендосонографският образ на жлезата при остър панкреатит е неспецифичен, предно-задният размер може да е непроменен или увеличен при наличния оток, възможно е наличието на по-хипоехогенни участъци в паренхима, малки кисти и дилатирани странични клончета. С изключение на интрадукталните конкременти и паренхимни калцификати, всички сонографски характеристики на хроничния панкреатит може да се наблюдават и при образното изследване на остър панкреатит. Фокалният едем може да е неразличим от истинска панкреасна маса на този фон. Въпреки това, ендоскопският ултразвук може да бъде от полза при доказване на билиарния произход на острия панкреатит, когато такъв е под въпрос, и по-често – при оценка необходимостта от ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) при съмнение за персиситраща холедохолитиаза, която е трудно доказуема с познатите методи. EUS има висока чувствителност (94%) и специфичност (95%) при откриването на конкременти в жлъчната система **[129]** и превъзхожда трансабдоминалната ехография, КТ и магнитно-резонансната холангиопанкреатография (MRCP), особено в случаите с микролитиаза.**[130, 131]** Всъщност, EUS има >95% негативна предиктивна стойност за холедохолитиаза.**[132]** Поради това, пациенти с остър билиарен панкреатит и нормална EUS находка, могат да избегнат ненужна ERCP процедура и свързаните с нея евентуални усложнения. В този контекст, провеждането на ехоендоскопия преди ERCP е показало намаляване на необходимостта от такава процедура с почти 70% със сигнификантно редуциране на общия риск от усложнения (релативен риск 0.35) и риска от пост-ERCP-панкреатит

(релативен риск 0.21).**[133, 134]** Ендосонографията има своето място и при оценката на пациенти с рекурентен остър панкреатит, особено при необходимост от изключване на структурни аномалии като кистични и солидни панкреасни неоплазми с обструкция на панкреасния канал, стриктури на канала, pancreas annulare и pancreas divisum.**[135]**

8.3 Ендоскопски ултразвук при хроничен панкреатит

Хроничният панкреатит (ХП) се дефинира като необратима увреда на паренхима на жлезата с възпаление и фиброза, която може да доведе до различни степени на екзокринна и ендокринна дисфункция. Диагнозата на ХП обикновено е ясна при пациенти, при които са налице асоциираните рискови фактори, типични симптоми, абнормни образни изследвания и панкреасни функционални тестове.**[136]** При тези пациенти, неинвазивните образни изследвания (абдоминална ехография, КТ и ЯМР) често показват наличието на калцификати и дилатиран панкреасен канал, а ERCP – напреднала степен според критериите Cambridge (II-III), които са златен стандарт за диагнозата. Обратно, много е трудно да се различи ранния или лек (с минимални промени) ХП от други органични или функционални нарушения при пациенти, които се представят само с болка, без рискови фактори и с нормални или незначително променени функционални и образни изследвания. В началните стадии на болестта хистологичните, структурни и функционални промени може да липсват или да са неравномерни, а други налични невъзпалителни причини за фиброза (напр. напреднала възраст, тютюнопушене) да доведат до диагностична неяснота. Точно при тази последна група пациенти диагностичните

тестове имат потенциала да променят клиничния подход, както позитивно, така и негативно.**[137]**

Ендоскопският ултразвук (EUS) е често използван и чувствителен метод за оценка на промените при ХП, особено когато рутинните неивазивни образни методи не са показали ясни белези на хроничен панкреатит. EUS показва добра корелация между ехографската находка и хистологичната диагноза, освен при пациенти в напреднала възраст.**[138, 139]** Ендосонографската диагноза на хроничния панкреатит се базира на наличието на паренхимни и дуктални EUS критерии (Minimum Standard Criteria – MSC): хиперехогенни фокуси, хиперехогенни повлекла, лобулираност, калцификати/конкременти, кисти, дилатиран главен панкреасен канал, неравност на канала, хиперехогенни стени на главния канал и видими станични клонове.**[140]** В тази система се оценява ендосонографски морфологията на панкреасния паренхим и всеки наличен критерий дава 1 точка (0-9 точки), като нито една находка няма по-голяма тежест от друга. В друг по-разширен вариант, се оценяват допълнително увеличения размер размер на жлезата и наличието на стеснен панкреасен канал.**[141]**

Множество проучвания са проведени за оценка точността на EUS в диагностиката на хроничния панкреатит, сравнени с неинвазивни образни методи и ERCP. Най-голямото проспективно проучване сравнява EUS с ERCP при пациенти с неясна коремна болка и/или суспекции за ХП. Сравнен с Cambridge ERCP класификацията при 126 пациента, EUS показва висока чувствителност и специфичност (85%), в зависимост от броя на наличните критерии. Хроничен панкреатит е вероятен (позитивна предиктивна стойност 85%) при налични повече

от 2 критерия. Умерен към тежък ХП е малко вероятен (негативна предиктивна стойност 85%) при налични по-малко от 3 критерия.**[143]** Другите проучвания демонстрират подобни резултати.**[137]**

Въпреки това, използването на тези критерии като диагностичен златен стандарт за хроничен панкреатит е широко критикувано по няколко причини: неясен минимален брой критерии, при които се поставя диагнозата ХП, индивидуалната тежест на всеки критерий по отделно, както и кои критерии са патологични и кои са нормална находка при напредване на възрастта.**[140, 142]**

За да се решат някои от тези проблеми, през 2009 г. е публикувана нова класификация за диагностика на ХП, която има за цел да уеднакви критериите – Rosemont Criteria (RC).**[144]** Тя включва големи и малки паренхимни и дуктални критерии, като комбинациите на наличните от тях водят към диагнозата с вариращa степен на сигурност:

Rosemont консенсусни критерии за ХП

Паренхимни белези

Големи А

- Хиперехогенни фокуси с акустична сянка

Големи В

- Лобулираност с образ тип „пчелна пита”

Малки

- Хиперехогенни фокуси
- Лобулираност
- Кисти
- Хиперехогенни повлекла

Дуктални белези

Големи А

- Калкули

Малки

- Дилатация на панкреасния канал
- Неравен контур на канала
- Хиперехогенни стени на канала
- Дилатирани странични клонове

EUS диагноза на хроничния панкреатит на базата на Rosemont criteria

I. Съответни на ХП
   - 1 Голям А + ≥ 3 малки критерии
   - 1 Голям А + Голям В
   - 2 Големи А

II. Предполагащи ХП
   - 1 Голям А + <3 малки критерии
   - 1 Голям В + ≥ 3 малки
   - ≥ 5 малки критерии (паренхимни/дуктални)

III. Неопределящи ХП
   - 3 до 4 малки критерии, без големи
   - Голям В критерий самостоятелно или с < 3 малки

IV. Нормална находка
   - ≤ 2 Малки критерия, без големи критерии

RC увеличава тежестта на определени критерии, като същевременно градира вероятността за хроничен панкреатит, което е голяма стъпка в детайлизирането на диагнозата, но в същото време не е валидирана проспективно и не показва подобряване на interobserver agreement между специалистите на този етап.**[137]**

Все още не е ясно кои EUS-белези са чисто патологични и кои са резултат на фиброза като нормална реакция или като последица от остаряването. Асимптомна панкреасна фиброза може да е налице при пациенти без ендокринна или екзокринна дисфункция.**[145]** За такава се говори при алкохолизъм, напреднала възраст, мъжки пол, затлъстяване и тютюнопушене. Тези белези се асоциират с промени в

образните изследвания и хистологията, но без данни за хроничен панкреатит. Всъщност, такива промени са наблюдавани при до 60% от пациентите с алкохолизъм, които нямат клинични данни за ХП. Налице е и спор дали тези пациенти всъщност нямат лека болест, която би се утежнила в хода на времето. Това направление обаче е малко вероятно, имайки предвид ниския доживотен риск (2-5%) от ХП при пациентите с алкохолизъм. Дали асимптомната фиброза е начален етап на панкреасната болест и/или отделно състояние, несвързано с панкреасната патология, все още е неясно. Това означава, че ендосонографските образи следва да се интерпретират внимателно, защото клинично и метаболитно бенигнената асимптомна фиброза може да бъде неразличима от ХП и това да доведе до свръхдиагностика. Съответно, при пациенти с налични 1 до 4 EUS критерии, находката трябва винаги да се съпостави с клиничните, структурни и функционални изследвания.**[137]**

8.3.1 Автоимунен панкреатит

Тъй като автоимунният панкреатит засяга неравномерно панкреаса, взимането на биопсии чрез EUS-TCB може да бъде недостатъчно за поставяне на диагнозата. EUS образът обикновено е на дифузно увеличен хипоехогенен панкреас, или солитарна огнищна хипоехогенна солидна маса (обикновено разположена в главата). Панкреасните кисти и перипанкреасните течни колекции не са чести находки. Ендоехографското изследване може да обективизира увеличени хипоехогенни цьолиачни и перипанкреасни лимфни възли,

билиарна стриктура и суспектирана съдова инвазия. EUS-FNA на панкреаса обикновено показва хронично възпаление.**[146-148]**

8.3.2 Парадуоденален, groove панкреатит

Тази форма на хроничен панкреатит е известна и под наименованията „кистична дистрофия на хетеротопичен панкреас", „панкреасен хамартом на дуоденума" и др. Наименованието groove панкреатит е въведено от Becker през 1991 г. за описание на форма на сегментен панкреатит, засягащ зоната на главата на панкреаса, контактуваща с дуоденума**.[149]** В основата стои наличието на ектопична панкреасна тъкан вътре в дуоденалната стена, която поради абнормалната си локализация се уврежда от дренажа на секретирания панкреасен сок, както и допълнително от прием на алкохол. Задържането на секрецията заедно с дуктулна дилатация, дуктулна руптура и проминиращо възпаление на заобикалящите тъкани в панкреатодуоденалната граница, води до развитие на патологичните промени: остро и хронично възпаление в описаните зони; изразено цикатризиране и разширение на панкреато-дуоденалната вдлъбнатина; образуване на ретенционни кисти, обикновено множествени и малки с размер от 0.2 до 2 cm, локализирани в дуоденалната стена и панкреато-дуоденалната вдлъбнатина, но които могат да се разпространят и в останалия панкреасен паренхим; образуване на дуктулни тапи и калцификати. EUS белезите се покриват с тези, описани при хроничния панкреатит, с известна сегментност на промените в главата на панкреаса и перипанкреасната тъкан, както и в ектопичния панкреасен паренхим в стената на дуоденума, включващи хипоехогенност на

паренхима, множествени малки ретенционни кистични промени, дилатация и неравност на стената на дуктулни клончета, калцификати. **[149-151]**

8.4 Ендоскопски ултразвук при солидни панкреасни тумори

Около 85-90% от солидните панкреасни тумори произхождат от панкреасния дуктален епител (първичен дуктален аденокарцином), но въпреки това много други малигнени и бенигнени заболявания с коренно различна прогноза могат да се представят като фокална панкреасна маса, което следва да се има предвид при диференциалната диагноза.**[152]** Повечето солидни панкреасни неоплазми ехографски се описват като огнищни хипоехогенни маси, като може да са налице и лимфни възли по съседство. Общата сензитивност на ендоскопския ултразвук за панкреасни тумори е много висока (85-100%) и не намалява сигнификантно при малките лезии (за разлика от други методики като КТ и ЯМР).**[153]** Формации с размер 3-4 mm се долавят с ендоскопския ултразвук и могат да бъдат биопсирани под директен визуален контрол, но е възможно да бъдат неглижирани големи дифузно инфилтративни процеси, интерпретирани като хроничен панкреатит. Наличието на подлежащ остър (<4 седмици след острия момент)/хроничен панкреатит променя ехогенността на нормалната жлеза – паренхимът може да изглежда хипоехогенен и лобулиран, с неясни граници. При налична хронична обструкция на панкреасния канал, зоната над обструкцията може да има ехографски белези на хроничен панкреатит. Затова, подлежаща панкреасна неоплазма трябва винаги да се подозира при неочаквани ехографски белези на ХП. При

известен подлежащ хроничен панкреатит, суспектни за неоплазма са зони на стеноза на панкреасния/билиарен канал, зони излизащи извън границите на жлезата, както и зони без калцификати при тежък калцифициращ панкреатит.**[152]**

8.4.1 Панкреасен аденокарцином

Типичният ендосонографски образ на панкреасния аденокарцином е на нехомогенна хипоехогенна маса с неравни граници сред паренхима на жлезата, а при локализация в главата, често налице е обструкция на жлъчния и панкреасен канал с проксимална дилатация. След диагностициране на тумора и евентуално цитологично/хистологично потвърждение, основна е ролята на образните изследвания да идентифицират с висока точност кои пациенти да бъдат насочени към куративна оперативна интервенция и кои са с локално авансирал процес или метастатичен панкреасен рак, неподлежащ на оперативно лечение, т.е. да стадират заболяването по TNM класификацията на American Joint Committee on Cancer (AJCC).**[154]**

TNM класификация на панкреасния карцином (AJCC)

Първичен тумор /T/

- Tx – първичният тумор не може да се оцени
- T0 – няма данни за първичен тумор
- Tis – Carcinoma in situ
- T1 – тумор в границите на панкреаса ≤2 cm
- T2 – тумор в границите на панкреаса >2 cm
- T3 – туморът излиза от границите на панкреаса, но без да засяга truncus coeliacus/a. mesenterica sup. (SMA)
- T4 – туморът ангажира truncus coeliacus/a. mesenterica sup. (съседен орган /нерезектабилен тумор)

Регионални лимфни възли /N/

- Nx – регионални л.в. не може да бъдат оценени
- N0 – няма данни за метастатични регионални л.в.
- N1 – метастази в регионални л.в.

Далечни метастази /M/

- Mx – далечни метастази не може да бъдат оценени
- M0 – няма данни за далечни метастази
- M1 – далечни метастази

Много рядко се срещат тумори с инфилтрация към съседни органи, без асоциирана артериална инвазия. Целта на тези критерии е да диференцира пациентите с T1-3 от T4, които се считат за нерезектабилни. В предишни версии на класификацията, засягането на порталната вена или v. mesenterica sup. (SMV) е считано за T4, но това е променено, за да се отрази възможността за хирургична резекция с венозни графтове при засягане на венозни съдове в някои центрове. Регионалните лимфни възли при панкреасен карцином включват целиачните л.в., л.в. около чернодробната артерия, пилоричните л.в. и лиеналните л.в. Перипанкреасни метастатични л.в., които са далеч от първичния тумор (напр. лиенални л.в. при процес в главата), са необичайни, но също се считат за регионални, тъй като ще бъдат резецирани при тотална панкреатектомия. Наличието на какъвто и да е брой метастатични регионални л.в. се класифицира като N1 (за разлика от стомашния карцином.**[154]**

Наличието на далечна метастатична болест се класифицира като M1, като най-често засегнати са черния дроб, белите дробове и перитонеалната кухина. Позитивна цитология от перитонеален смив при липса на асцит или макроскопски видими перитонеални импланти също се счита за M1.**[155]**

T, N и M класовете се комбинират за дефиниране на общия стадий на заболяването. Стадии I и II се считат за локализирана болест и са потенциално резектабилни (имайки предвид, че там попадат и групата пациенти с портална или мезентериална венозна инвазия). Стадий III се счита за локално авансирал и нерезектабилен, а стадий IV се асоциира с наличие на далечни метастази и лоша прогноза.**[154]**

<u>Стадиране на панкреасния карцином</u> [154]

Stage 0	Tis N0 M0
Stage IA Stage IB	T1 N0 M0 T2 N0 M0
Stage IIA Stage IIB	T3 N0 M0 T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0
Stage III	T4, всяко N, M0
Stage IV	всяко T, всяко N, M1

Степента, до която TNM класификацията определя клиничното поведение варира широко в различните центрове и трябва да бъде внимателно дискутирана в лекуващия екип. Повечето институции не препоръчват съдова резекция (извън клинични проучвания и неоадювантна химиотерапия) и в този случай пациенти с разпространение на тумора извън панкреаса (T3), но без инфилтрация на венозни и артериални структури, ще бъдат оперирани. Сама по себе си, T-класификацията е от по-малко значение в сравнение с диагностицирането на съдова инвазия и EUS се е доказал като метод с висока чувствителност и специфичност в определяне резектабилността и е най-малкото сравним с висококачествен спирален КТ.**[156]**

Всяка от венозните структури, които е възможно да са засегнати от панкреасен карцином, може да бъде оценена с EUS. Най-честата локация, която е обект на интерес, е дясната латерална повърхност на порталната вена и проксималната SMV при формация в главата на панкреаса. Редица потенциални сонографски находки имат отношение към връзката между тумора и прилежащите съдови структури (контакт, облитерация, интралуминален растеж), като всяка от тях в различна степен се отнася към резектабилността на тумора.**[157]** При липса на ивазия на съда, във всички срезове между него и тумора следва да има интактен хипоехогенен слой тъкан. В зоните на контакт с туморната маса неравността на венозния лумен предполага налична инфилтрация, а стесненията му е предиктор за такава. Венозна компресия и стеснение на лумена може да са налице и без контакт с тумора. Най-сигурните белези за венозна инфилтрация са наличието на интраваскуларни дефекти и оклузия. Оклузията на порталната вена и SMV води до кавернозна трансформация на порталната вена с формиране на множество колатерали, минаващи през главата на панкреаса и портата.**[152]** Оклузията на лиеналната вена при проходима портална вена ще доведе до изолирани стомашни варици (левостранна портална хипертония), което не изключва оперативно лечение, но налага допълнително спленектомия. Инвазията/оклузия на порталната вена/SMV обаче, налага съдова резекция и графтове, което не се предлага във всички хирургични центрове.**[158]**

Съдовата компресия и оклузия са много по-редки при артериалните структури (поради плътния мускулен слой и кръвотока), а инвазия се предполага при загуба на целостта на съда. „Encasement” /обвиване, обгръщане/ на артериалните структури обаче е специфична

находка – засягането на лиеналната артерия не отменя оперативно лечение, но при засягане на чернодробната артерия или трункуса такова е изключено, тъй като ще бъде засегнато кръвоснабдяването на черния дроб. Това подчертава важността на оценката за аберантна дясна чернодробна артерия, излизаща от SMA (до 10% от популацията) и преминаваща плътно до задната повърхност на главата на панкреаса.**[157]**

Широко разпространено е мнението, че наличен ендосонографски видим лимфен възел, който може да е фактор в клиничното поведение, трябва да бъде биопсиран (EUS-FNA) независимо от размера и ехогенноста му. Колкото до провеждането на EUS-FNA при потенциално резектабилни панкреасни маси, решението дали регионални лимфни възли да бъдат биопсирани диагностично е спорно. Регионалните нодални метастази технически не правят тумора нерезектабилен, но променят прогнозата и може да повлияят на решението дали пациентът ще отиде към резекция или алтернативно лечение. Ако са суспектирани нодални метастази, EUS-FNA следва да се проведе преференциално в лимфен възел, отколкото в първичния тумор, тъй като позитивната цитология от л.в. окончателно ще дефинира стадия и евентуални съображения за needle tract seeding /„посяване” по хода на иглата/ не са състоятелни, тъй като заболяването вече е разпространено извън панкреаса. Допълнително, цитологичната интерпретация на добре-диференцираните неоплазми е по-лесна в среда от лимфоцити, отколкото сред бенигнен панкреасен паренхим, особено на фона на хронично възпаление.**[152]**

8.4.2 Панкреасни невроендокринни тумори

Панкреасните невроендокринни тумори (PNETs) са подгрупа с уникални туморна биология, естествен ход и клинично поведение. Те са редки неоплазми, в сравнение с туморите на екзокринния панкреас (<3% от първичните панкреасни тумори са невроендокринни), като засегнатите болни имат по-добра прогноза и по-висока дългосрочна преживяемост от тези с екзокринен панкреасен рак. Множеството от PNETs са спорадични, но могат да бъдат асоциирани и с генетични синдроми като MEN-I, болест на Hippel-Lindau (VHL), неврофиброматоза тип 1 (NF-1) и туберозна склероза (TSC). Приблизително половината от панкреасните невроендокринни тумори са функциониращи (F-PNET), с малък размер при диагнозата. Инсулиномът е най-честият панкреасен невроендокринен тумор, като след него се нареждат гастринома, глюкагонома и соматостатинома. F-PNET могат да се представят с голямо разнообразие от клинични симптоми, включващи триадата на Whipple, карциноиден синдром и WDHA синдром. Тези симптоми, заедно със специфичните промени в серума, спомагат за уточняване на диагнозата. Нефункциониращите лезии (NF-PNET) по-често се представят със симптоми на локална компресия (механичен иктер, болки в гърба и кръста, панкреатит) и метастатични лезии, като могат да бъдат и случайна находка при образно изследване.**[161]** Образните методики, използвани за диагнозата на панкреасните невроендокринни тумори, включват абдоминална ехография, компютърна томография (КТ), ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), ендоскопски ултразвук, соматостатин-рецепторна сцинтиграфия (SRS), която в днешни дни може да бъде

заменена от 68Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE позитрон-емисионна томография (PET). Те често дават образа на добре отграничена хиперваскуларна маса. Кистични зони, калцификати и некрози са честа находка при големите тумори.**[162]**

EUS е високо чувствителен метод за доказване на невроендокринни тумори в панкреаса (>85%) и в някои проучвания значително превъзхожда SRS, особено при инсулиномите. EUS при пациенти с MEN I може да визуализира PNETs, недоловими с другите образни методики и това го прави особено полезен при проследяване размерите на малки лезии, които не се резецират рутинно. Цитологично потвърждение по-рядко е необходимо при функциониращ PNET, но EUS-FNA е от изключителна полза при диференцирането на NF-PNET от друг вид панкреасен тумор.**[165]**

Ендосонографският образ на ендокринните неоплазми типично се различава от този при дукталните аденокарциноми. Ендокринните тумори са относително по-светли от аденокарцинома и могат да бъдат почти изоехогенни на околния панкреасен паренхим. Типично са добре отграничени и може да изглеждат капсулирани, и по-скоро избутват/назъбват околните структури отколкото директно да ги инвазират. Някои ендокринни тумори може да съдържат кистични компоненти, но те обикновено се различават от другите кистични тумори по това, че кистите са с неправилна форма, локализирани централно, с неравна дебела стена. Аспирацията на наличната течност често резултира в образ на резидуална, овална, добре отграничена маса. При ендосонографската оценка на PNETs трябва да се има предвид дали туморът е спорадичен или в рамките на генетичен синдром, тъй като това има отношение към мултифокалността на лезиите,

характерната локализация и възможността да са засегнати и други органи, които също може да се оценят с EUS. Спорадичните гастриноми са обикновено солитарни, но в рамките на MEN I често са мултифокални, каквито са и инсулиномите. В такъв случай, диагностицирането на единична лезия рано в хода на EUS изследването не изключва нуждата от внимателен оглед във всички отдели на жлезата. В допълнение, гастриномите често изхождат от дуоденалната стена (особено при MEN I) – поради тази причина и тенденцията към мултифокалност, ендосонографското изследване при гастринон включва и внимателна ендоскопска оценка на дуоденалната стена.**[152, 159-167]**

8.4.3 Панкреасен лимфом

Панкреасният лимфом обикновено се представя като ангажираща панкреаса туморна маса с често засягане на перипанкреасните лимфни възли. Липсата на палпируема повърхностна и медиастинална лимфаденопатия, заедно с липсата на чернодробно и спленално ангажиране при нормална бяла кръвна редица, ще го отдиференцира от неходжкинов лимфом, инвазиращ панкреаса.**[168]**

8.4.4 Панкреасни метастази

Рядко, панкреасът може да бъде обект на метастатично заболяване. Не съществуват обаче специфични ендосонограски критерии, които могат да различат първична от метастатична лезия. Най-често в панкреаса метастазират дуктален карцином на млечната

жлеза, бъбречно-клетъчен карцином и меланом. Точната диагноза изисква получаване на тъканен материал (FNA с клетъчен блок или CNB) с последващ имунохистохимичен анализ.**[169]**

8.5 Ендоскопска ехография при кистични лезии на панкреаса

Кистичните лезии на панкреаса най-общо се разделят на ненеопластични и неопластични. При тази панкреасна патология EUS изследването има своето важно място в диференциално-диагностичен аспект. Цитологичното изследване на пунктат от тези лезии чрез EUS-FNA, заедно с нивата на амилаза и липаза, карциноембрионален антиген (CEA) и CA 19-9 в пунктата са от съществено значение.**[170-173]**

Първата стъпка в диагностиката на кистичните панкреасни лезии са критерии, включващи честота на предполагаемия вид на лезията, нейната локализация, пол и възраст на пациента. Втората стъпка в диагностиката е подробно описание на съответната кистична лезия. Последното включва: връзка на лезията с жлезата по отношение на локализацията; връзка с дуктулната система; уни- или мултифокалност на лезията; панкреасна морфология на паренхима; размер на главния панкреасен канал и неговото съдържимо. Самата кистична лезия се характеризира по отношение на размер, форма, контур, едно- или многокамерност, кистично съдържимо, мурална дебелина, наличие на мурални нодули (размер), солидни участъци, васкуларизация на стената, септи. Първото EUS проучване разделя кистичните лезии на 6 морфологични типа: тип със задебелена стена; туморовиден тип; тип със задебелени, плътни септи; микрокистичен тип; тип с тънки, фини

септи; прост тип. EUS критериите за неопластичност на кистичните лезии включват:

- задебелени стени ≥3,5 mm;
- солиден или солидно-кистичен туморовиден вид;
- задебелено септиране и макрокистична морфология (кистични компоненти над 10 mm);
- фокално задебеляване на стената;
- протрузии на стената;
- изхождаща от стената на канала маса;
- кистична дилатация на общия панкреасен канал над 10 mm;
- размер на лезиите над 30 mm;
- нарастване на размера при проследяване.**[170, 174]**

8.5.1 Муцинозни кистични неоплазми (MCN)

Наблюдават се най-често при жени на средна възраст и предимно са локализирани в тялото или опашката на жлезата, обикновено унифокални и добре васкуларизирани. Често се откриват случайно, възможно е да предизвикват болкови оплаквания. Образът на MCN е на септирани кистични лезии, съдържащи няколко изпълнени с течност участъци, или на еднокамерни кисти. Липсва съпътстващ панкреатит и не комуницират с общия панкреасен канал. Стената на лезиите обикновено е добре отграничима, плътна, с наличие на септи във вътрешността с различна дебелина. Видът на „черупка от яйце” както и ексцентрично разположени калцификати се считат за патогномонични. Наличието на асоциирана маса, фокално задебеляване или мурален

възел, както и на регионална лимфаденопатия предполага малигненост. Кистичният аспират макроскопски е вискозен до жилав или мукоиден, безцветен, с умерено повишено съдържание на CEA при бенигнения и значимо при малигнения вариант, вариабилно съдържание на CA19-9 при бенигнения и високо при малигнения вариант, вариабилно съдържание на амилаза и липаза. MCN имат висок малигнен потенциал.**[170-173, 175-178]**.

8.5.2 Интрадуктални папиларни муцинозни неоплазми (IPMN)

Наблюдават се при по-възрастни пациенти, малко по-често при мъже. Заболяването може да се съпътства от хроничен или рекурентен панкреатит. IPMN изхождат от панкреасния дуктален епител и имат характеристика на кистична дилатация на общия панкреасен канал без стриктура, на негови клончета, или смесен вариант между двете, поради интрадуктална пролиферация на неопластичен муцин-продуциращ епител. Комуникацията на кистата с панкреасната каналчеста система помага за разграничаването на IPMN от MCN, които обикновено не комуницират с нея. Най-често се локализират в главата на панкреаса, но могат да бъдат открити навсякъде в жлезата като понякога могат да ангажират и цялата дуктулна панкреасна система. При EUS оценка на кистични панкреасни лезии или дилатирана панкреасна дуктулна система IPMN следва да се има предвид при липса на паренхимни промени, типични за хроничен панкреатит. Откриването на мултиплени (тип клъстъри от малки кисти) панкреасни кисти, представящи мултифокално засягане на дуктулни клончета, подкрепя тази диагноза. IPMN обаче може да се изглежда и

като плътно септирана киста, както и да има солидна компонента. Лезиите са богато васкуларизирани. Наличието на дилатиран главен панкреасен канал над 10 mm, дуктулно клонче над 30 mm или мурални нодули, предполага малигненост. Кистичният аспират макроскопски е безцветен, вискозен до жилав или мукоиден, с умерено повишено съдържание на CEA, вариабилно съдържание на CA 19-9 и високо съдържание на амилаза и липаза. IPMN имат вариабилен малигнен потенциал в зависимост от варианта на лезията.**[170, 172-173, 179-181]**

8.5.3 Серозни кистаденоми (SCN)

Тези кистични лезии са бавно нарастващи бенигнени тумори без сигнификантен малигнен потенциал. Наблюдават се най-вече при по-възрастни пациенти, по-често при жени, предимно в тялото и опашката на жлезата, често са унифокални и се откриват случайно. Липсва съпътстващ панкреатит. SCN обикновено са добре очертани, но без ясно отграничима стена/капсула, съдържат множествени малки кистични пространства (обикновено с размер под 5 mm) с фини фиброзни септи, придаващи вид на лезията като „пчелна пита". При по-големите макрокистични лезии може да се наблюдава централен скар от калцификати, който се счита за патогномоничен. Лезиите са добре васкуларизирани. Съществуват също макрокистични и олигокистични варианти. Съобразно това SCN се разделят на 3 типа:

- тип 1 с псевдосолиден вид, микрокистичен, с наличие на скар;
- тип 2 олиго- или макрокистичен, без наличие на скар;
- тип 3 (von Hippel-Lindau) мултилокуларен.

Кистичният аспират макроскопски е прозрачен до серозно-кръвенист, с нисък вискозитет, с ниско ниво или липсващ CEA в него, ниско съдържание на CA 19-9 и ниско съдържание на амилаза и липаза. SCN имат много нисък малигнен потенциал.**[170, 172-173, 182-184]**

8.5.4 Солиден псевдопапиларен тумор (SPN), тумор на Frantz

Друга солидна панкреасна неоплазма, която може да има характерен сонографски вид е солидният псевдопапиларен тумор. Тези лезии са редки, обикновено с голям размер при диагнозата и най-често са локализирани в опашката на панкреаса при млади жени. Типично е налице ясно видим външен рим, който често съдържа неравни зони на калцифициране. Централната зона е изпълнена с неопластична тъкан, характеризираща се с множество папиларни вгъвания. Това дава ехографския образ на солиден на вид хетерогенен тумор с малки анехогенни неправилни течни колекции. Туморът е по-хиперехогенен от аденокарцинома, с вид напомнящ голям аденоматозен полип. FNA и имунохистохимията са диагностични – позитивни за виментин и фокално слаба кератинова реактивност. Характерните разклонени папили с миксоидна строма се виждат най-добре в тъканно блокче.**[185]** Кистичният аспират макроскопски е кръвенист, с нисък вискозитет, понякога с некротичен дебрис, с ниско съдържание на CEA, амилаза и липаза. SPN имат нисък малигнен потенциал.**[152, 170, 172, 185-186]**

8.5.5 Лимфоепителиални кисти

Изключително редки бенигнени панкреасни кистични лезии, засягащи предимно мъже на средна възраст. Ендосонографски могат да изглеждат предимно солидни, многокамерни или микрокистични. Кистичният аспират макроскопски е гъст, млекоподобен, сивкав или пенест.**[172, 187-188]**

8.5.6 Кистичен islet cell тумор

Много рядък невроендокринен тумор на панкреаса, който може да изглежда като проста еднокамерна киста или като солидна лезия с еднокамерна киста във вътрешността тип „биволско око”.**[172, 189]**

8.5.7 Панкреасни псевдокисти

Панкреасните псевдокисти възникват в резултат на остър или хроничен панкреатит, или вследствие на травма на панкреаса. Развиват се след лезия на панкреасния канал, която води до набирането на перипанкреасна аехогенна, сравнително хомогенна, стерилна течна колекция съдържаща панкреасен сок, която постепенно се ограничава чрез образуването на „стена” от фиброзна и гранулационна тъкан, обикновено най-рано 4 седмици след острия инцидент (различава се от набирането на остра некротична колекция, която може да бъде локализирана в панкреасния паренхим или в перипанкреасните тъкани, съдържа некротично съдържимо и се отграничава чрез реактивна възпалителна тъкан в т.нар. “walled off” некроза също най-рано 4

седмици след острия инцидент). Липсва васкуларизация на стената. Ендоехографски при псевдокистите не се скенират септи или мурални нодули, като може да се наблюдава вътрешен дебрис. Пунктатът е рядък, мръсно-кафеникав на цвят, с нисък вискозитет, пурулентен при инфектиране, с високо съдържание на амилаза и липаза.**[170, 172, 190-191]**

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Цел:

Да се оцени ролята на горно-ендоскопската ехография в диагностичния алгоритъм на заболяванията на ГГИТ в клиничната практика.

Задачи:

1. Да се анализират групите пациенти по локализация и нозология, насочени за EUS

2. Да се анализират и обобщят типичните ендоскопски и ендосонографски находки при различните локализации и заболявания

3. Да се обобщят характерните ендосонографски белези и тяхното значение за диагнозата с акцент върху малигнените заболявания

4. Да се сравнят находките от EUS, горна ендоскопия, конвенционална абдоминална ехография и компютърна томография /при пациентите, при които е проведена такава/, където това е възможно

5. Да се изготви ендосонографски протокол на описание и заключение от изследването при някои видове патология

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Изследвани лица

Анализираха се данните на 131 пациенти, изследвани и лекувани в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” за периода 2012-2016 г., разделени в следните основни групи:

I група: 19 пациента със заболявания, ангажиращи хранопровода

II група: 69 пациента със заболявания, ангажиращи стомаха

III група: 17 пациента със заболявания, ангажиращи дуоденума

Подгрупа: 44 пациента със субмукозни процеси, ангажиращи хранопровода, стомаха и дуоденума (разгледани общо, без отношение към локализацията)

IV група: 26 пациента със заболявания, ангажиращи панкреаса

2. Методи

- Анамнеза и фамилна анамнеза
- Физикален статус
- Лабораторни изследвания на кръв (пълна кръвна картина с диференциално броене, СУЕ, коагулационен статус, биохимия, при необходимост туморни маркери и допълнителни изследвания) и урина – провеждани по общоприетите методики в лабораториите към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”
- Лабораторни изследвания на аспират от кистични лезии (псевдокисти) – стандартен биохимичен анализ в лабораториите към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”
- Метод за определяне на А, В, О кръвни групи и Rh фактор – провеждани в Клиника по Гастроентерология и Кръвен център на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ
- 12- канален ЕКГ запис
- Абдоминална ехография – конвенционален *B-mode* (с двуизмерен образ на изследваната област) и при нужда Doppler-изследване на съдовото русло. Изследването е проведено при всички пациенти, с конвексен 3.5 MHz трансдюсер и висок клас ехографски апарати /Aloka ProSound α7, GE LOGIQ S7 expert/ в специализираните кабинети по УЗД в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”. Изследването се извършва стандартно сутрин на гладно, без предварителна подготовка, като изследваният е в легнало положение на гръб или ляво/дясно странично положение.

Скенирането се извършва по най-дългите оси на изследвания орган чрез сагитални, трансверзални и коси срези. Провежда се многоосево скениране и сумиране на информацията. Според разпределението на пациентите в различните групи, с конвенционална абдоминална ехография са оценени наличието на видима „кокарда", локални или дифузни промени в стената на кухите органи, солидни/кистични тумори, наличието на вторични огнищни лезии, лимфни възли, свободно подвижна течност, изливи, течни колекции и др. Оценяват се големина, структурна ехогенност, контурираност, подвижност, състояние на съдовата мрежа на изследвания орган и взаимоотношенията му с околните органи и структури. В описанията на находките се използва стандартната ултразвукова терминология по отношение на размери, ехоструктура и ехогенност.

- Диагностична езофагогастродуоденоскопия с биопсия: Конвенционалната горна ендоскопия е процедура, при която флексибилен видеоендоскоп се въвежда през устата на пациента и постепенно напредва през фаринкса, хранопровода, стомаха и дуоденума (до нивото на lig. Treiz). Извършена е при всички изследвани лица с конвенционален ендоскоп Olympus GIF с предна/странична оптика и видеосистема Olympus Evis Exera 190, която освен висококачествен образ в реално време на видеоекран, дава възможност и за увеличителна и narrow band imaging /NBI/ ендоскопия в зоните на интерес и съответно насочена биопсия. Изследването се извършва с локална анестезия /Lidocaine спрей/, или интравенозна седация след съответна подготовка /консултация с кардиолог, рентгенография на бели дробове и

сърце, консултация с анестезиолог/ и подписване на информирано съгласие от пациента, в някои случаи допълнително се прилага и спазмолитик. Контраиндикации за провеждане на изследването са възможна перфорация на кух орган, хемодинамично нестабилни пациенти, неподписано информирано съгласие, а релативно контраиндицирани са пациенти с антикоагулация /при инвазивни манипулации/, фарингеален дивертикул или скорошни оперативни интервенции в областта на главата и шията. Такива пациенти са изключени от изследваните лица. След повечето ендоскопски процедури може да възникне транзиторна бактериемия, но рискът от инфекциозни усложнения е нисък. Затова антибактериална профилактика се прилага индивидуално, само при високо-рискови пациенти (не-биологична сърдечна клапа или анамнеза за ендокардит) и високо-рискови ендоскопски процедури. Изследването се провежда в специализираните ендоскопски кабинети на Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” в легнало положение, стандартно в лява латерална позиция на пациента. След поставяне на пластмасов протектор върху зъбите на пациента (за предпазване на пациента, апарата и по-лесно въвеждане и маневриране с него), ендоскопът се въвежда през фаринкса в хранопровода. Оглеждат се всички достъпни отдели на хранопровода, стомаха и дуоденума след инсуфлация на въздух/вода, прави се оценка на лумена, лигавицата, перисталтиката, след което апаратът бавно се изтегля за повторен оглед. При наличие на течност и/или кървенисти, застойни и хранителни материи, последните се аспирират. През работния

канал на ендоскопа може да се въведе биопсичен форцепс с различни размери за стандартна или дълбока биопсия от патологично променените участъци и зони на интерес. Полученият материал се фиксира във формалин и се изпраща в патоанатомичната лаборатория за обработка. В някои случаи биопсиите се използват за бързо доказване на инфекция с Helicobacter pylori на място с качествен бърз уреазен тест /фабричен, готов за употреба/ или директна микроскопия за доказване на вилозна атрофия /тънко черво/. Резултатът от ендоскопското изследване се отразява подробно в протокол, като се използва възприетата в практиката *Minimum Standard Terminology for Gastrointestinal Endoscopy* за описание на наличните находки, като се отразява и броят на взетите биопсии. Ендоскопската диагноза се базира на установените патологични промени и възприетите в страната класификационни схеми.

- Линеарна горно-ендоскопска ехография - основен метод в изложения дисертационен труд. Извършва се с апарат Aloka ProSound α7 Ultrasound System и линеарен ехоендоскоп GF-UCT180 с 8 MHz трансдюсер в специализираните ендоскопски кабинети на Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”. Ендосонографските образи от изследванията на различните пациенти се съхраняват под уникален идентификационен номер в системата за архивиране на УЗ апарата и може да бъдат прехвърляни на различни електронни носители. Линеарното (лонгитудинално) сканиране означава, че трансдюсерът е монтиран към ствола на ехоендоскопа дистално от оптичния сензор и е ориентиран в линеарна конфигурация, т.е.

полученият секторен образ е паралелен на дългата ос на ехоендоскопа.

Ендосонографското изследване се провежда на гладно, в ляво странично положение, с локална анестезия или интравенозна седация (както е посочено по-горе). Изследването се предшества от конвенционална езофагогастродуоденоскопия със стандартен ендоскоп, тъй като ехоендоскопът има ограничени възможности (ригидният 4.2 cm връх и косата оптична система на ехоендоскопа затрудняват изследването на мукозата и лумена). Въпреки това, изследването се понася добре, подобно на конвенционалната ендоскопия. Апаратът се въвежда под директен визуален контрол към таргетната зона на интерес. Интралуминалният газ се аспирира за подобряване контакта на трансдюсера с ГИ стена, което максимализира наличния акустичен прозорец. Зоната, подлежаща на изследване може допълнително да се фокусира с изпълване на балона около трансдюдера с вода (около 15 ml), като по този начин се създава оптимална акустична среда между трансдюсера и стената на органа. Ако таргетната лезия е в стената, самият орган може да се изпълни с вода за генериране на оптимален образ. Равнината на скениране се движи чрез винтовете на апарата, завъртане по оста му и движение напред и назад, за да се ориентира лезията в оптимална позиция. Техниката варира според индикациите и целта на изследването.

Стената на ГИТ ендосонографски се визуализира в стандартните 5 слоя. При ориентиране на сонографската равнина

възможно най-близо до перпендикулярната на стената, се постига оптимален образ при ограничаване на артефактите.

Използват се стандартни позиции за сканиране на гастроинтестиналния тракт и околните структури: хоризонтален дуоденум (аорта, вена кава инфериор), перипапиларно (вена кава инфериор, десен бъбрек и съдове, панкреасна глава и проц. унцинатус, SMA, SMV, ампула Фатери, общ жлъчен канал, конфлуенс на порталната вена), дуоденален булб (глава на панкреаса, жлъчни канали, жлъчен мехур, портална вена, чернодробна артерия, лиенална вена), стомашен антрум (вена кава инфериор, портален конфлуенс, SMA, глава на панкреаса), стомашен корпус (трункус целиакус и чернодробна артерия, аорта, лиенална артерия и вена, слезка, черен дроб, тяло и опашка на панкреаса), фундус (опашка на панкреаса, ляв бъбрек и съдове, лиенална артерия и вена, диафрагма, аорта), дистален езофаг (гръбнак, ляво предсърдие, вена азигос, аорта с аортна дъга и аорто-пулмонален прозорец, карина, каротиди). Пълното ендосонографско изследване на ГИТ може да отнеме повече от един час и затова, изследването се фокусира в зоната на интерес, установена ендоскопски или с друго изследване, като се отразяват находките, свързани с конкретния патологичен процес.
Според разпределението на пациентите в различните групи, с ендоскопския ултразвук се интерпретират локални или дифузни промени в стената на органа, солидни/кистични тумори, наличието на вторични огнищни лезии, ако такива са достъпни за оглед, наличието на лимфни възли по съседство и техните ехографски характеристики, свободно подвижна течност, изливи,

течни колекции и др. Оценяват се размер, структурна ехогенност, контурираност, състояние на съдовата мрежа на изследвания орган и взаимоотношенията му с околните органи и структури, отразява се състоянието на стената на органа (запазен/заличен слоист строеж, мускулен слой). При неопластичните лезии се оценява ангажирането на съответните слоеве от стената (T – стадиране) и лимфни възли (N-стадиране), метастази (M-стадиране) съответно на възприетите класификационни схеми. При субмукозните лезии се отразява слоя, от който изхожда лезията. Описва се наличието или не на некротични хипоехогенни зони, кисти, каналчести структури, калцификати, фиброзни септи. В описанията на находките се използва стандартната ултразвукова терминология по отношение на размери, ехоструктура и ехогенност. Въз основа на тези находки се поставя ендосонографска диагноза, отразена в протокол от изследването. През работния канал на ехоендоскопа също има възможност да се въведе биопсичен форцепс с различни размери за стандартна или дълбока биопсия, тънкоиглена аспирационна или Tru-Cut биопсия от патологично променените участъци и зони на интерес. При индицираните пациенти с панкреасни псевдокисти под ендосонографски контрол се осъществява транс-гастрален/дуоденален дренаж на кистата с оглед избягване на съдови структури и съответни усложнения с последващо поставяне на pig-tail дренове.

Контраиндикациите и усложненията при ендоскопското ултразвуково изследване до голяма степен се припокриват с тези при конвенционалното ендоскопско изследване. Във връзка с по-

големия диаметър на апарата и ригидния му връх, вероятността за перфорация на хранопоровода е по-висока, и поради тази причина при пациенти със стенотичен лумен не се прилага натиск за въвеждане на апарата дистално.

- Перкутанна биопсия под ехографски контрол – проведена при някои от пациентите с лезии, при които не е получено адекватно количество хистологичен материал за верификация на диагнозата.
- Обработка и изследване на биопсичен/резекционен материал – взетите биопсии/гефрир/оперативен материал се обработват и оцветяват стандартно в лабораториите на Отделение по патология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, след което се разглеждат от патолог със съответното заключение. При необходимост се провежда допълнителен имунохистохимичен анализ на материала, определя се брой митози, пролиферативен индекс и др.
- Компютърна томография – според индикациите на пациентите с оглед уточняване на съответните находки от другите изследвания – провежда се в Отделение по образна диагностика към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, с контрастно усилване по възприетите протоколи и представяне на протокол с получения резултат.
- Хирургичен метод – при пациенти, индицирани за оперативно лечение. Оперативната находка се сравнява с резултатите, получени от образните изследвания.
- Допълнителни методи – ЯМР, SPECT-CT, MRCP - според естеството на патологичния процес.

- Статистически методи – дескриптивни методи за анализ, корелационен анализ, линеен регресионен анализ, еднофакторен дисперсионен анализ, Bland-Altman анализ.

V. РЕЗУЛТАТИ

1. Болести на хранопровода

1.1. Разпределение на пациентите по пол, възраст, водещ клиничен симптом и лабораторни показатели

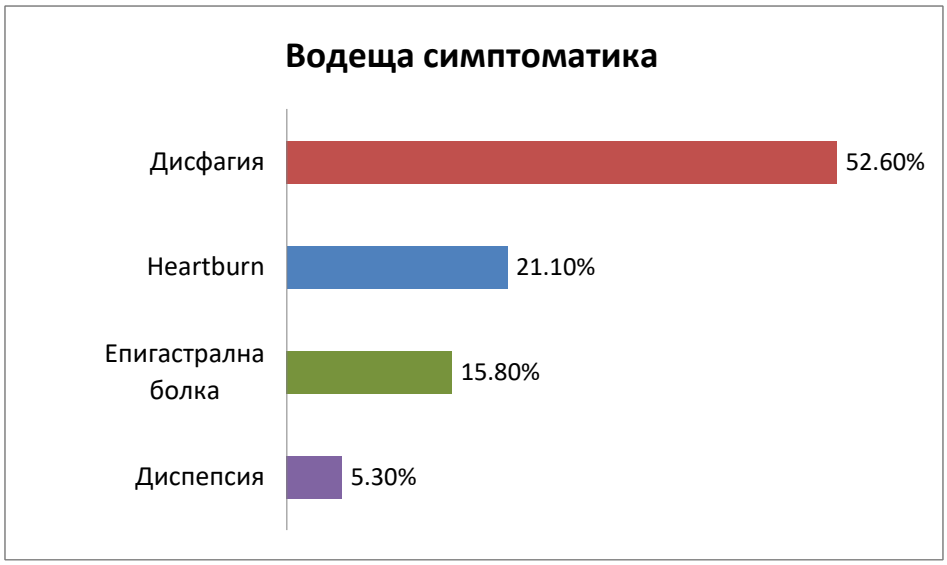
В групата на изследваните лица са включени 19 пациента с болести на хранопоровода, съответно 63.2% от мъжки пол и 36.8% - от женски пол, на средна възраст 59.94 г.(±11.47 г.). (**фиг. 1**).



Фиг. 1 *Разпределение по пол на пациентите с болести на хранопровода*

Водещ клиничен симптом при пациентите е както следва: дисфагия за твърди и/или течни храни – 52.6%, heartburn – 21.1%, епигастрална болка – 15.8%, диспепсия – 5.3%. Един пациент е

безсимптомен, насочен за уточняване поради случайна ендоскопска находка. (**фиг. 2**)



Фиг. 2 *Разпределение според клинични симптоми на пациентите с болести на хранопровода*

Средната стойност на хемоглобина при изследваните лица е 138.2 g/l (±18.7), като само при трима болни е установен анемичен синдром.

Възможностите на конвенционалния абдоминален ултразвук по отношение заболяванията, локализирани в гръдната клетка са ограничени чисто пространствено. От изследваните пациенти в нашата група ще спомена само 5 с патологични находки от ехографията – 3 болни с патологична „кокарда" в зоната на дистален езофаг/кардия, и други двама с огнищни чернодробни лезии. При останалите болни не са описани патологични промени.

1.2. Разпределение според анатомична локализация и ендоскопско описание

В групата на изследваните лица, анатомично лезиите/зоните на интерес са разпределени както следва: 52.6% в дистален хранопровод, 21.1% дистален хранопровод/кардия, 21.1% в средна трета на хранопровода и само в 5.3% - в проксимална трета на органа. Ендоскопски те са описани като: стеноза/стриктура (26.3%), субепителен тумор (21.1%), солитарна язвена или полипоидно-улцерирана лезия (съответно по 15.8%), полип (10.5%), компресия на стената (10.5%). При субепителните лезии две от находките са с мековата консистенция, и само една с цвят, различен от околната лигавица (жълтеникав отенък). Нито една от лезиите в тази група не е с улцерация.

Ендоскопски определеният среден размер на лезиите (при стриктури/стенози е измерена дължината на участъка) е 26.5 (±14.9) mm.

1.3 Връзка между ендоскопско описание на лезиите, техния размер и клинична изява

При 52.6% от пациентите е установена загуба на тегло повече от 5 kg за последните 2 месеца преди хоспитализацията. В 62.5% от тях е налице клинично изявена дисфагия. В тази група най-честата ендоскопска находка е стриктура/стеноза – в 50% от случаите (p=0.019). Аналогично на това, се установява и значима връзка между размера на лезиите и загубата на тегло – статистически значима е разликата в

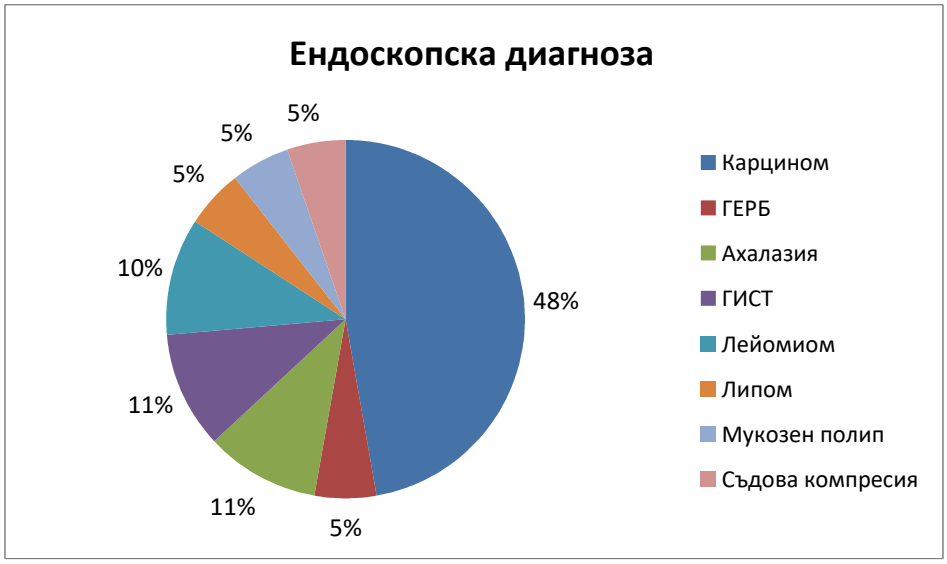
ендоскопски установените размери в двете групи – 36±11.9 mm срещу 16±10.1 mm ($p<0.001$).

Получените резултати са логични и разбира се, познати от клиничната практика, но следва да се почертае, че загубата на тегло зависи както от нарушеното хранене, така и от естеството на патологичния процес.

1.4 Разпределение на пациентите според предварителна ендоскопска диагноза

На базата на стандартното горно-ендоскопско изследване, при 9 (47.4%) от пациентите е приета/суспектирана ендоскопска диагноза карцином – трима от тях са с язвена лезия, двама – с полипоидна лезия, други трима – със стриктура/стеноза, и един – с компресия на широка площ с инфилтрация на лумена.

Един пациент е с ендоскопска диагноза ГЕРБ (5.3%), двама – с ахалазия (10.5%). Ендоскопската диагноза е ГИСТ при двама пациенти (10.5%), лейомиом – двама, липом на хранопровода – 1, мукозен полип – 1, съдова компресия – 1 пациент. (**фиг. 3**)

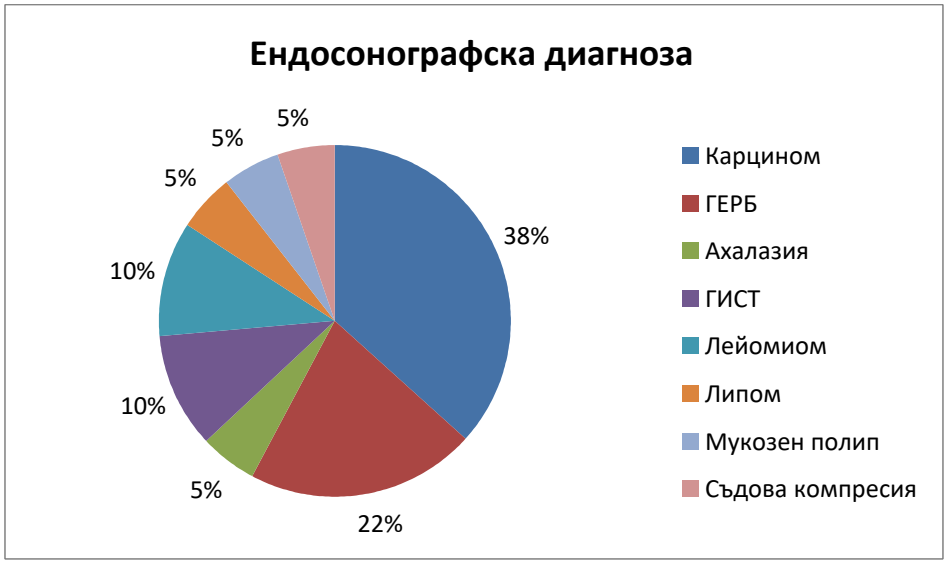


Фиг. 3 *Разпределение според ендоскопска диагноза на пациентите с болести на хранопровода*

Предварителното ендоскопско заключение във всеки протокол се базира на отразените по-горе характеристики на наличните лезии, опита и субективното мнение на ендоскописта.

1.5 Разпределние на пациентите според ендосонографски характеристики и предварителна ендосонографска диагноза

При последвалата ендоехография, заключенията са разпределени по следния начин: при 7 пациента (36.8%), заключението е карцином; при 4 (21.1%) – възпалителни промени (ГЕРБ); при 5.3% - мукозен полип; при 2 болни (10.5%) – ГИСТ, при 1 – липом, лейомиом – 2 (10.5%), ахалазия – 1 болен, съдова компресия (аорта с изразена компресия на нетипично място, без аневризма) – 1 пациент. (**фиг. 4**)



Фиг. 4 *Разпределение според ендосонографска диагноза на пациентите с болести на хранопровода*

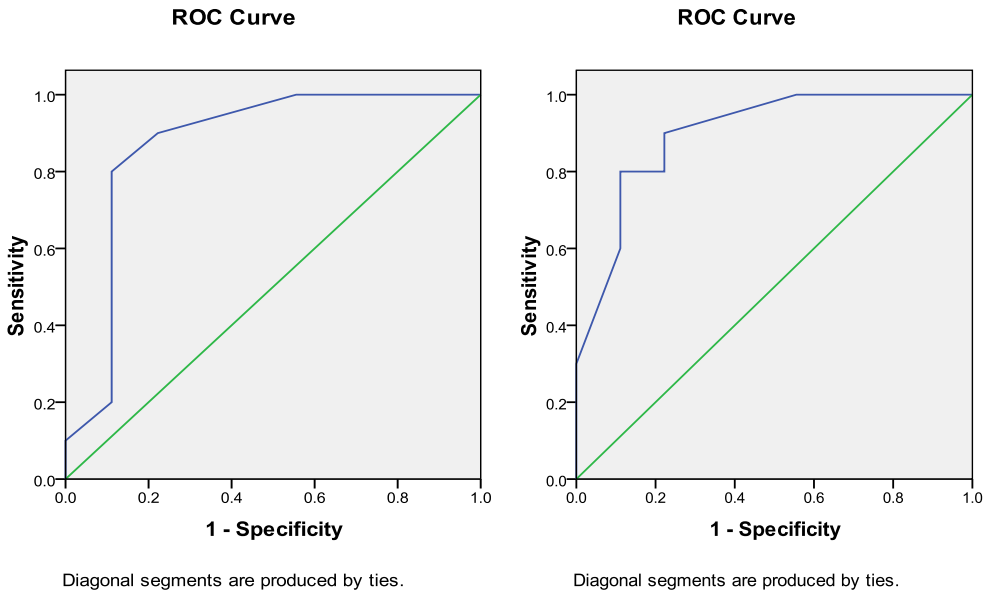
Ендосонографската оценка на езофагеалните лезии е базирана на следните белези: размер, задебеление на стената, слоистост (стратификация), ехогенност и хомогенност, външни граници на лезията, отношение към околните структури, оценка на лимфните възли.

Средният EUS размер на лезиите в групата е 31.6±18.8 mm (срещу 26.5±14.9 mm при ендоскопската им оценка), като разликата е статистически значима (p= 0.002).

Средната разлика в установените размери на лезиите в хранопровода, оценени чрез конвенционална ендоскопия и EUS е 5.1±3.9 mm, като е налице добра корелация между тях в групата (r=0.963, p<0.001).

Наблюдават се различия относно двата метода за оценка размерите на лезиите и връзката със загубата на тегло. При ендоскопското оценяване, размер на лезията >26 mm е с

чувствителност и специфичност съответно 80% и 88.9% (AUC 0.9, p=0.003) за налична загуба на тегло. При EUS, за същата сензитивност и специфичност, размерът на лезията е 31.5 mm. (**фиг. 5**)



EUS размери ФГС размери

Фиг. 5 *Анализ на връзката между оценените с EUS и ФГС размери на езофагеалните лезии и загубата на тегло при пациентите*

Това се дължи на факта, че ендоскопията може да оцени само размера на видимата част от лезията, но не и в дълбочина.

Тъй като групата на пациентите с езофагеални заболявания е сравнително малка, но включва болни с разнообразна патология, решихме да обединим установените находки и да ги представим описателно:

Ендосонографски белези при пациенти с карцином

Анализираха се на първо място ендосонографските белези на пациентите, диагностицирани като карцином, тъй като те са най-

голямата част от групата. При 87.5% от тях се установява значително задебеление на стената на хранопровода (p=0.06). При всички пациенти с карцином, скенираните лезии са солидни формации, с хетерогенна хипоехогенна структура (p=0.002), като в 87.5% от тях са налице и хипоехогенни некротични зони (p<0.001). При 6 пациента туморите са с полициклични граници, а при един – с неясни и размазани външни очертания. Само при един болен лезията ангажира стената до собствения мускулен слой, при 71.4% се касае за дифузно ангажиране на слоевете. При един пациент вътрешните слоеве на стената са сравнително съхранени и при линеарно скениране не може ясно да се отграничи тяхното ангажиране, тъй като е налице компресия и инфилтрация на стената отвън по съседство. На базата на тези критерии, пациентите са стадирани както следва: T2 – 1 (5.3%); T3 - 3(42.9%); T4 – 2(28.6%)/дифузно ангажиране на стената и съседни структури/; Tx – 1(5.3%). Като суспектни за дисеминация на процеса лимфни възли приемаме такива >5 mm, с кръгла форма, хипоехогенна структура, ясно отграничени от околните структури. Съответно на това, пациентите са стадирани както следва: N0 – 1(14.3%), N1- 1(14.3%), N2 – 1(14.3%), N3 – 4(51.7%).

Базирано се на получените резултати, може да се приеме, че езофагеалните неоплазми ендосонографски обикновено са солидни хипоехогенни, хетерогенни полициклични тумори със зони на некроза във вътрешността, ангажиращи в различна степен стената на органа и/или околните структури. Следва да се почертае, че това се отнася за авансиралите неоплазми (T3,4), каквито са повечето пациенти в групата, често с изявена дисфагия и стеноза на лумена **(*Приложение, фиг. 1a, b; 3a, b).***

По-особени са случаите, в които тумори, неизхождащи от хранопровода, компресират и инфилтрират стената отвън и предизвикват същите симптоми. Ендоскопски, те могат да бъдат неразличими от истинските езофагеални тумори. **(*Приложение, фиг. 2a, b*).** Особени са и случаите на ахалазия, особено с дългогодишна болест и еродиране на лигавицата, при които в последствие се установява неоплазма.

Ендосонографски белези при пациенти с възпалителни промени (ГЕРБ)

При четири пациента от общата група ендосонографското заключение е, че се касае за възпалителни промени. Само при един от тях ендоскопската находка е категорична, че се касае за ГЕРБ, докато при другите трима е суспектирана подлежаща неоплазма, поради особености на ендоскопския образ (надигнати ръб на язвена лезия, полипоидност). Тези пациенти са оценени ендосонографски, при което е установен съхранен слоист строеж на стената и дискретна нехомогенност на повърхностните слоеве, без наличие на лимфни възли по съседство. Находките са потвърдени и хистологично.

Ендосонографски белези при пациенти със субмукозни тумори

Ендоехографската оценка на болните дава заключение, че се касае за субепителни лезии при 31.6% от тях, като истински солидни тумори са установени при 5 пациента, а при 1 – компресия от торакална аорта на нетипично място (външна компресия), с нормален кръвоток **(*Приложение, фиг. 5).***

Ендоскопското описание на една от лезиите съответства на полип с тънко краче, с гладка непроменена лигавица с вид на околната, като от EUS се установява, че се касае за малък тумор, изхождащ от собствения мускулен слой на стената. Останалите четири лезии

ендоскопски са описани като типични субмукозни, обтуриращи лумена в различна степен (**табл. 1**). Субмукозните лезии и техните общи характеристики ще бъдат разгледани подробно в подраздел Субмукозни тумори.

Ендосонографски белези при пациенти с други заболявания

Един от пациентите е оценен с EUS при данни от ендоскопията за мукозен полип на широка основа и неравна бледа повърхност. Ендосонографията потвърждава, че се касае за разрастване на мукозата в тази зона, при напълно съхранена подлежаща слоистост на стената. Хистологично се потвърждава папилом.

При двама от пациентите ендоскопската диагноза е ахалазия. При един от тях (индициран по-горе) ендосонографски се установява неоплазма в дълбочина, а при другия се потвърждава ендоскопската диагноза (лекостепенно зедебеление на собствения мускулен слой при запазен слоист строеж, ***(Приложение, фиг. 4).*** На базата на честотата на това заболяване, повишената честота на неоплазмите при тези пациенти, сходната симптоматика, честата улцерация на лигавицата в тази зона и нашия опит, смятаме че е уместен и периодичен ендосонографски контрол при тези пациенти, където това е възможно.

Табл. 1 *Разпределение на пациентите според ендоскопска, ендосонографска, първоначална хистологична и окончателна диагноза*

	Презумптивна ФГС диагноза n (%)	**Презумптивна EUS диагноза n(%)**	**Биопсии ФГС /Хистология/ n(%)**	**Окончателна диагноза n(%)**
Карцином	9(47.4%)	7(36.8%)	4(21.1%)	7(36.8%)
ГЕРБ	1(5.3%)	4(21.1%)	6(31.6%)	4(21.1%)
Мукозен полип	1(5.3%)	1(5.3%)	3(15.7%)	1(5.3%)
Ахалазия	2(10.5%)	1(5.3%)	0(0.0%)	1(5.3%)
ГИСТ	2(10.5%)	2(10.5%)	0(0.0%)	2(10.5%)
Лейомиом	2(10.5%)	2(10.5%)	0(0.0%)	1(5.3%)
Липом	1(5.3%)	1(5.3%)	1(5.3%)	1(5.3%)
Съдова компресия	1(5.3%)	1(5.3%)	0(0.0%)	1(5.3%)
Лейомиосарком	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(5.3%)
			5(26.3%) неинформативни	
Общо	19(100%)	19(100%)	19 (100%)	19(100%)

2. Болести на стомаха

2.1 Разпределение на пациентите по пол, възраст и водещ клиничен симптом

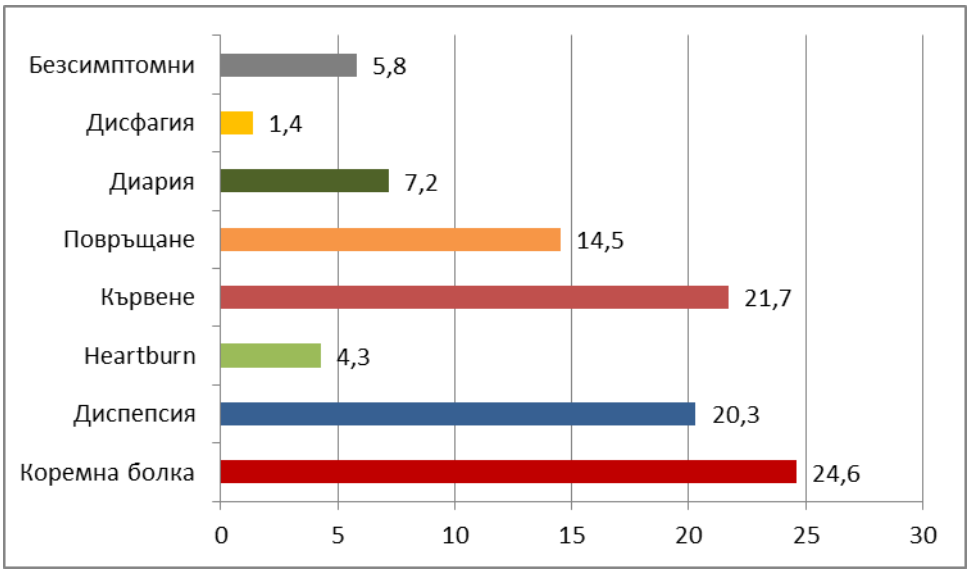
В изследваната група лица са включени 69 пациента на средна възраст 57.8±15.9 г., като 53.6% са мъже, а 46.4% - жени. (**фиг. 6**)



Фиг. 6 *Разпределение по пол на пациентите с болести на стомаха*

При хоспитализацията в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ при 17 (24.6%) от тях водещ клиничен симптом е различна по инензитет коремна болка, при 20.3% - диспепсия, при 4.3% - парене зад гръдната кост /heartburn/. В 21.7% от случаите първа изява на болестта е кървене от ГГИТ (хематемеза/мелена). При 10 пациента (14.5%) е налице повръщане, при 5 (7.2%) – диария, при 1 (1.4%) – дисфагия. В четири от случаите пациентите са без изявена клинична симптоматика, насочени за

уточняване на случайни находки от образни или ендоскопски изследвания, проведени по друг повод. (**фиг. 7**)



Фиг. 7 *Разпределение според клинични симптоми на пациентите с болести на стомаха*

При 31 (44.9%) от пациентите е установена загуба на тегло повече от 5 kg през последните 2 месеца. При 20 от пациентите стойностите на хемоглобина са <120 g/l при хоспитализацията (налице е анемичен синдром).

На базата на установените данни може да заключим, че пациентите с болести на стомаха, насочени за ендоскопско и енодсонографско уточняване, най-често се презентират с коремна болка, диспептични оплаквания или кървене, като при голяма част от тях са налице и алармиращи симптоми. В 35 (50.7%) от случаите, пациентите са пролежавали в друго лечебно заведение преди настоящата хоспитализация, където не е достигнато до окончателна диагноза.

2.2 Разпределение на пациентите според находки от конвенционална абдоминална ехография

При всички пациенти в групата е проведено конвенционално абдоминално ехографско изследване, предшестващо ендоскопията. Според заключенията от протоколите, ехографските находки по отношение на стомаха са обобщени по следния начин (**табл. 2**):

- нормален ехографски образ, без патологични промени, съответен на възрастта на пациента
- наличие на патологична „кокарда" /т.е. образ, суспектен за сегментна неоплазма в зоната на стомаха/
- наличие на огнищна лезия в стомашната стена /т.е. образ, суспектен за субмукозен тумор на стомаха/
- дифузно ангажиране на стомаха от патологичен процес /т.е. образ, суспектен за тежък възпалителен или неопластичен процес, ангажиращ голяма част от стомашната стена, напр. linitis plastica/
- наличие на панкреасна лезия или панкреатит /като допълнителна находка при нормален образ на стомаха, поради близостта на органа до зоната на интерес/
- наличие на други патологични находки, без отношение към стомашната патология /напр. холелитиаза, бъбречни кисти и др./

Табл. 2 *Разпределение на пациентите с болести на стомаха според находки от абдоминалната ехография*

Конвенционална абдоминална ехография

	Пациенти (n)%
Стомашна „кокарда“ /сегментна неоплазма/	(13)18.8
Дифузно ангажиране на стомаха от патологичен процес	(6)8.7
Огнищна лезия в стомашната стена /суспекции за субмукозен тумор/	(13)18.8
Наличие на панкреасна лезия/панкреатит като придружаваща находка	(2)2.9
Нормална находка	(31)44.9
Други находки /без отношение към стомашна патология/	(4)5.8
Общо	(69)100.0

При общо 10 (14.5%) от пациентите със стомашна патология конвенционалната абдоминална ехография описва огнищни лезии в черния дроб, суспектни за вторични.

Отделно, пациентите са разпределени и според наличие или не на увеличени интраабдоминални лимфни възли и свободно-подвижна течност (СПТ, асцит). (**табл. 3 и 4**)

Табл. 3 *Разпределение на пациентите според наличие или не на увеличени интраабдоминални л.в. от конвенционалното ехографско изследване*

Абдоминална ехография – наличие на лимфни възли

	Пациенти /n/	**Пациенти %**
Да	13	18.8
Не	56	81.2
Общо	69	100.0

Табл. 4 *Разпределение на пациентите с според наличие на свободно подвижна течност в абдомена*

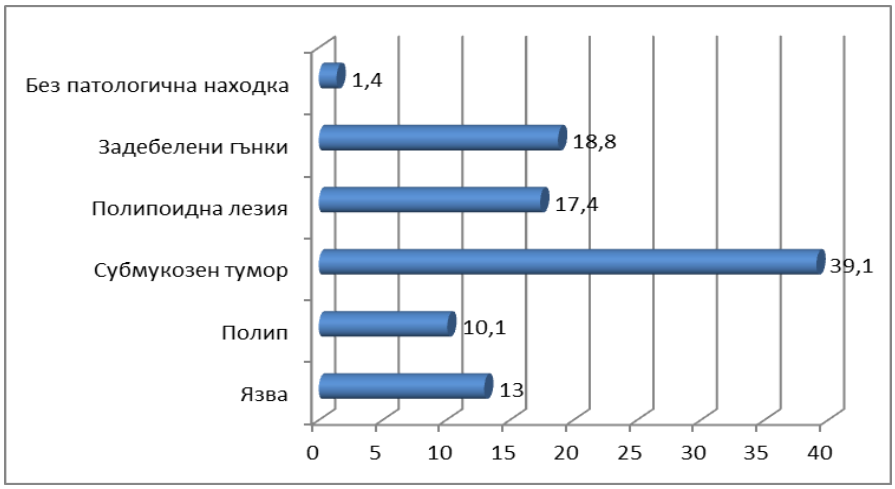
Абдоминална ехография – наличие на СПТ

	Пациенти /n/	Пациенти %
Да	4	5.8
Не	65	94.2
Общо	69	100.0

2.2 Разпределение на пациентите според ендоскопска находка, локализация на лезиите и предварителна ендоскопска диагноза

При всички пациенти в групата е проведена конвенционална горна ендоскопия със следните находки (**фиг. 8**):

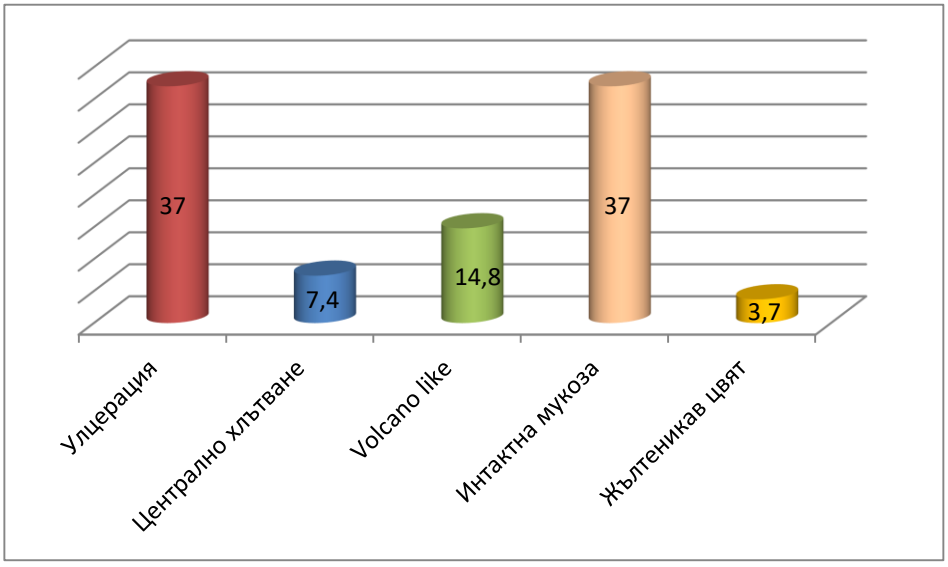
В 9 (13%) от случаите ендоскопски е описана язвена лезия, а в 7(10.1%) е описан полип. При 12 пациента (17.4%) е описана полипоидна лезия на широка площ (със или без улцерации), а при други 13 (18.8%) – задебелени стомашни гънки. При 27 (39.1%) от болните ендоскопски е описан субмукозен тумор, а при един пациент конвенционалната ендоскопия не е показала патологична находка (касае се за субмукозен тумор на краче, растящ извън лумена на стомаха).



Фиг. 8 *Разпределение на пациентите с болести на стомаха според ендоскопската находка*

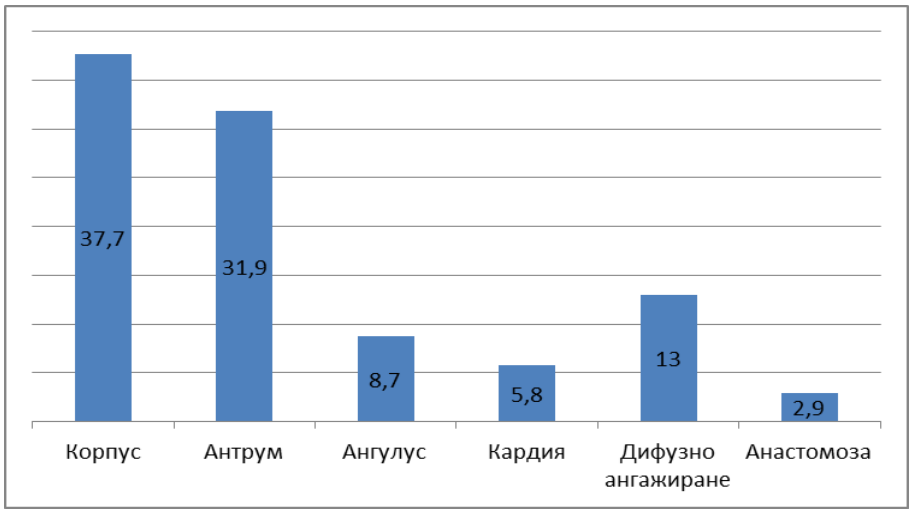
При пациентите, насочени за уточняване от друго лечебно заведение, най-честа ендоскопска находка са субмукозните тумори (37.1%), задебелените стомашни гънки (25.7%) и язвите (14.3%). Това не е случайно, тъй като този вид лезии предполагат широка диференциална диагноза и често взетите биопсии не са информативни.

При пациентите с ендоскопски установен субмукозен тумор, лезиите са описани като: с налична улцерация – 37%, с централно хлътване, без активна улцерация – 7.4%, с наличен отвор, суспектен за каналчеста структура (“volcano like”) – 14.8%, с интактна надлежаща лигавица 37%, с жълтеникав отенък – 3.7%. (**фиг. 9**)



Фиг. 9 *Ендоскопски белези на установените субмукозни лезии в стомаха*

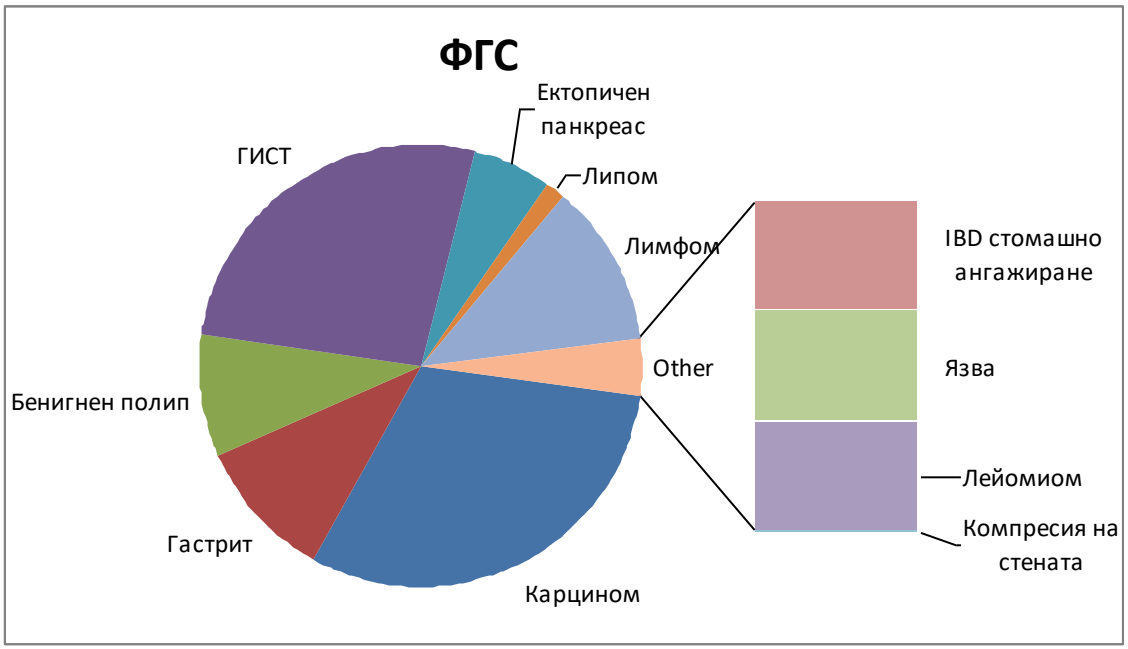
Анатомично, стомашните лезии са локализирани както следва: 37.7% - в корпус, 31.9% - в антрум, 8.7% - ангулус, 5.8% - кардия, 13% - с дифузно ангажиране на стомаха, 2.9% в зоната на налична анастомоза от предходна оперативна интервенция. (**фиг. 10**)



Фиг. 10 *Разпределение на стомашните лезии според анатомична локализация*

Среден размер е определен ендоскопски при 61 от пациентите: 32.89 ±20.04 mm. При останалите болни от групата описанието съответства на дифузни промени.

На базата на ендоскопското описание, са приети следните ендоскопски диагнози (**фиг. 11**):



Фиг. 11 *Разпределение според ендоскопска диагноза на пациентите с болести на стомаха*

2.3 Разпределение на пациентите според ендосонографска характеристика и предварителна ендосонографска диагноза

При анализ на честотата на различните ендосонографски белези, описани при пациентите с болести на стомаха, се получиха следните резултати:

а. При 58% от пациентите е налице задебеление на стомашната стена в различна степен

б. При 30.4% са засегнати повърхностните слоеве на стената (мукоза, субмукоза), при 26.1% - мускулният слой, при 37.7% - дифузно ангажиране на слоевете от стената; при 2.9% не може ясно да се дефинира ангажирания слой; при още 2.9% - нормална находка

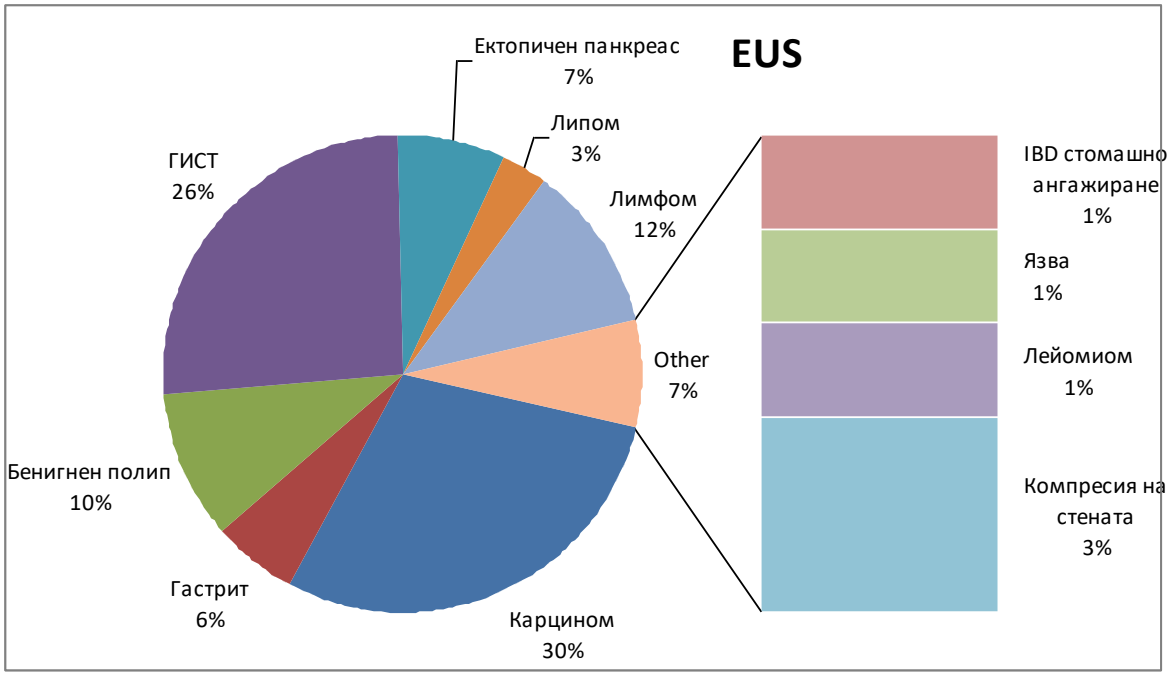
в. При 42% от пациентите – налице е загуба/заличаване на слоистия строеж на стената (стратификация)

г. По отношение хомогенността на установените лезии – 37.7% с хомогенна ехоструктура срещу 59.4% с хетерогенен образ

д. При 85.5% находката е с хипоехогенна структура; едва при 5 (7.2%) пациента е налице хиперехогенност, а при други 5 болни – нормоехогенност. Това може да се обясни с рядката локализация на някои типични хиперехогенни лезии в стомаха (напр. липом), както и с редките случаи, при които наличието на фиброзен вал дава „по-светъл" образ.

е. Зони на некроза, кистични зони във вътрешността, калцификати и фиброзни септи се установиха съответно при 42%, 13%, 2.9% и 1.4%. При останалите 40.6% такива не са описани.

ж. Ясно отграничени и полициклични граници на лезиите са налице съответно при 27.5%, а размазани неясни такива – при 40.6%. В останалите 4.3% не се описва оформена лезия, тъй като находката отговаря на възпалителен процес (гастрит).



Фиг. 12 *Разпределение според ендосонографска диагноза на пациентите с болести на стомаха*

На базата на изброените ендосонографски белези, на **фиг. 12** са приети посочените EUS презумптивни диагнози. Според представеното процентно разпределение на случаите, най-чести са мукозните неоплазми (карцином, лимфом) и субмукозните тумори (ГИСТ, ектопичен панкреас, липом, лейомиом). Тъй като малигнените мукозни лезии имат най-голямо клинично значение, ще бъдат подробно разгледани в този раздел, а субмукозните – в анализите на съответната подгрупа. По отношение на немалигнените мукозни стомашни лезии, решихме за яснота да представим групата болни в табличен вид със съответните ендоскопски, ендосонографски и хистологични заключения (***Приложение, фиг. 6a,b; 7; 8).*** Както е видно, при 7 пациента от групата има ендоскопски суспекции за малигненост, които се потвърждават ендосонографски само при двама, но последващата

хистологична верификация изключва малигненост в цялата група (**Табл.5**).

Табл. 5

2.3.1 Ендосонографски белези при карцином и лимфом на стомаха

Табл. 6 *Анализ на ендосонографските белези и тяхното отношение към диагноза Са*

Ендосонографски белези		Диагноза Са		Общо n(%)	p
		Да n(%)	Не n(%)		
Задебелена стена	Да	20 (100)	20 (40,8)	40 (58)	<0.001
	Не	0 (0)	29 (59,2)	29 (42)	
Ангажиран слой на стената	Повърхностни	0 (0)	21 (42,9)	21 (30,4)	<0.001
	Мускуларис проприя	2 (10)	16 (32,7)	18 (26,1)	
	Дифузно ангажиране	18 (90)	8 (16,3)	26 (37,7)	
	Неясно	0 (0)	2 (4,1)	2 (2,9)	
	Няма лезия	0 (0)	2 (4,1)	2 (2,9)	
Загуба на слоистост	Да	19 (95)	10 (20,4)	29 (42)	<0.001
	Не	1 (5)	39 (79,6)	40 (58)	
Хомогенност на структурата	Да	0 (0)	26 (53,1)	26 (37,7)	<0.001
	Не	20 (100)	21 (42,9)	41 (59,4)	
	Норма	0 (0)	2 (4,1)	2 (2,9)	
Ехогенност	Хипоехогенна	20 (100)	39 (79,6)	59 (85,5)	0.128
	Хиперехогенна	0 (0)	5 (10,2)	5 (7,2)	
	Норма	0 (0)	5 (10,2)	5 (7,2)	
Наличие на увеличени лимфни възли	Да	19 (95)	10 (20,4)	29 (42)	<0.001
	Не	1 (5)	39 (79,6)	40 (58)	
Наличие на л.в. с малигнена характеристика	Да	19 (95)	6 (12,2)	25 (36,2)	<0.001
	Не	0 (0)	4 (8,2)	4 (5,8)	
	Не са установени л.в.	1 (5)	39 (79,6)	40 (58)	
EUS зони и включвания в лезията	Некрози	18 (90)	11 (22,4)	29 (42)	<0.001
	Кисти	0 (0)	9 (18,4)	9 (13)	
	Калцификати	0 (0)	2 (4,1)	2 (2,9)	
	Липсват	2 (10)	26 (53,1)	28 (40,6)	
	Фиброза	0 (0)	1 (2)	1 (1,4)	
Външни граници на лезията	Ясни	0 (0)	19 (38,8)	19 (27,5)	0.001
	Полициклични	10 (50)	9 (18,4)	19 (27,5)	
	Размазани	10 (50)	18 (36,7)	28 (40,6)	
	Няма видима лезия	0 (0)	3 (6,1)	3 (4,3)	
Задебелен мускулен слой	Да	15 (75)	25 (51)	40 (58)	0.106
	Не	5 (25)	24 (49)	29 (42)	
Наличие на асцит	Да	5 (25)	3 (6,1)	8 (11,6)	0.040
	Не	15 (75)	46 (93,9)	61 (88,4)	

За да оценим ролята на отделните ендосонографски характеристики на стомашните лезии, относими към диагнозата карцином, проведохме точен тест на Fisher, т.е. анализирахме връзката между предполагаемите предиктори за малигненост и диагноза Ca (**табл. 6**).

От проведения анализ се установи, че при 100% от пациентите с диагноза Ca ендосонографски е описана задебелена стена ($p<0.001$). При 90% от тях е налице дифузно ангажиране на слоевете, а при 95% - и заличаване на слоистостта на стената ($p<0.001$). Всички описани тумори са с хетерогенна хипоехогенна структура, но ехогенността на лезиите не достига статистическа значимост в общата група стомашни заболявания ($p=0.128$). При 90% от карциномите са установени зони на некроза във вътрешността ($p<0.001$), като по отношение на външните граници на туморите в 50% съответно се установяват полициклични или размазани неясни граници ($p=0.001$). Наличието на задебелен мускулен слой на стената е налице при 15 пациента с карцином, но не достига статистическа значимост в нашата група ($p=0.106$). Предполагаме, че това се дължи на авансиралостта на неоплазмите в групата. Установяването на увеличени лимфни възли по съседство, такива отговарящи на ехографските критерии за ангажиране, както и наличието на асцит също се асоциират сигнификантно с малигнена диагноза ($p<0.001$), ($p=0.040$).

На базата на получените резултати, за да оценим силата на предиктивната стойност на отделните белези, създадохме единичен модел на логистична регресия със следните резултати (**табл.7**):

Табл. 7 *Модел на логистична регресия за оценка на независими ендосонографски белези, предиктори на малигненост*

Предиктори	OR	95% CI		p
Загуба на слоистост (Да)	74,10	8,83	621,99	<0.001
Наличие на увеличени лимфни възли (Да)	74,10	8,83	621,99	<0.001
Наличие на л.в. с малигнена характеристика (Да)	123,50	13,87	1100,05	<0.001
Наличие на асцит (Да)	5,11	1,09	23,97	0.039

От представените данни следва, че наличието на предиктор „загуба на слоистост на стената" увеличава шанса за диагноза Са 74,10 пъти.

Табл.8 *Чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предсказваща стойност (PPV, NPV) на предикторите за малигненост*

Предиктори	Sensitivity (%)	95% CI		Specificity (%)	95% CI		PPV (%)	95% CI		NPV (%)	95% CI	
Загуба на слоистост (Да)	95,00	75,13	99,87	79,59	65,66	89,76	65,52	45,67	82,06	97,50	86,84	99,94
Наличие на увеличени лимфни възли (Да)	95,00	75,13	99,87	79,59	65,66	89,76	65,52	45,67	82,06	97,50	86,84	99,94
Наличие на л.в. с малигнена характеристика (Да)	95,00	73,13	99,87	87,76	75,23	95,37	76,00	54,87	90,64	97,73	87,98	99,94
Наличие на асцит (Да)	25,00	8,66	49,10	93,88	83,13	98,72	62,50	24,49	91,48	75,41	62,71	85,54

При пациентите с диагноза лимфом приложихме същия анализ на данните (**табл. 9**), при което сигнификантни за диагнозата са задебелението на стомашната стена (p=0.017), загубата на слоистост (p=0.001) и ендосонографското установяване на асцит (p=0.044). Случаите на лимфом в нашата група обаче са твърде малко и не позволяват приложението на логистична регресия за оценка на предикторите. Трябва да се отбележи обаче, че по отношение на общата характеристика на лезиите, по наша субективна преценка, при сходни други белези, лимфомите ендосонографски са изразено по-

хипоехогенни и по-често с размазани и неясни външни граници спрямо случаите на карцином. (***Приложение, фиг. 12, 13***)

Табл. 9 *Анализ на ендосонографските белези и тяхното отношение към диагноза лимфом*

Ендосонографски белези		**Диагноза Лимфом**		**Общо n(%)**	**p**
		Да	**Не**		
Задебелена стена	Да	8 (100)	32 (52,5)	40 (58)	**0.017**
	Не	0 (0)	29 (47,5)	29 (42)	
Ангажиран слой на стената	Повърхностни	1 (12,5)	20 (32,8)	21 (30,4)	0.063
	Мускуларис проприя	0 (0)	18 (29,5)	18 (26,1)	
	Дифузно ангажиране	7 (87,5)	19 (31,1)	26 (37,7)	
	Неясно	0 (0)	2 (3,3)	2 (2,9)	
	Няма лезия	0 (0)	2 (3,3)	2 (2,9)	
Загуба на слоистост	Да	8 (100)	21 (34,4)	29 (42)	**0.001**
	Не	0 (0)	40 (65,6)	40 (58)	
Хомогенност на структурата	Да	4 (50)	22 (36,1)	26 (37,7)	0.767
	Не	4 (50)	37 (60,7)	41 (59,4)	
	Норма	0 (0)	2 (3,3)	2 (2,9)	
Ехогенност	Хипоехогенна	8 (100)	51 (83,6)	59 (85,5)	1.000
	Хиперехогенна	0 (0)	5 (8,2)	5 (7,2)	
	Норма	0 (0)	5 (8,2)	5 (7,2)	
Наличие на увеличени лимфни възли	Да	5 (62,5)	24 (39,3)	29 (42)	0.266
	Не	3 (37,5)	37 (60,7)	40 (58)	
Наличие на л.в. с малигнена характеристика	Да	4 (50)	21 (34,4)	25 (36,2)	0.285
	Не	1 (12,5)	3 (4,9)	4 (5,8)	
	Не са установени л.в.	3 (37,5)	37 (60,7)	40 (58)	
EUS зони и включвания в лезията	Некрози	4 (50)	25 (41)	29 (42)	0.836
	Кисти	0 (0)	9 (14,8)	9 (13)	
	Калцификати	0 (0)	2 (3,3)	2 (2,9)	
	Липсват	4 (50)	24 (39,3)	28 (40,6)	
	Фиброза	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,4)	
Външни граници на лезията	Ясни	0 (0)	19 (31,1)	19 (27,5)	0.156
	Полициклични	2 (25)	17 (27,9)	19 (27,5)	
	Размазани	6 (75)	22 (36,1)	28 (40,6)	
	Няма видима лезия	0 (0)	3 (4,9)	3 (4,3)	
Задебелен мускулен слой	Да	5 (62,5)	35 (57,4)	40 (58)	1.000
	Не	3 (37,5)	26 (42,6)	29 (42)	
Наличие на асцит	Да	3 (37,5)	5 (8,2)	8 (11,6)	**0.044**
	Не	5 (62,5)	56 (91,8)	61 (88,4)	

2.3.2 Ендосонография и Т-стадиране при стомашен карцином

При 46.4% от лицата в групата е проведена компютърна томография на абдомен. По отношение на пациентите с малигнени заболявания в заключенията на КТ протоколи не е посочен Т-стадий, което не позволява двата метода да бъдат сравнявани по този показател. Затова, сравнихме ехоендоскопския Т стадий с Т-стадирането от наличните оперативни протоколи (от групата са изключени неоперираните пациентите с авансирало заболяване и такива, до чиито оперативни протоколи нямаме достъп (**табл. 10**).

Табл. 10 *Разпределение на случаите с карцином, стадирани с EUS и интраоперативно*

Стадий	Т интраоперативно		EUS Т стадий	
	N	%	N	%
T2	2	11,8	3	17,6
T3	7	41,2	6	35,3
T4	8	47,1	8	47,1
Общо	17	100,0	17	100,0

При анализ на съгласуваността на двата метода (тест на McNemar, **табл. 11**), резултатите показват, че няма значима разлика в заключенията от тях (p=0.607). Степента на съгласуваност е изследвана с коефициента на съгласие kappa=0.520, p=0.004. Следователно, предоперативното ендосонографско Т-стадиране при пациентите с карцином на стомаха е надежден диагностичен метод. Трябва да

подчертаем обаче, че в изследваната група пациенти липсват пациенти в стадий Т1 и по този показател няма как да се направи сравнение на методите.

Табл. 11 *Анализ на съгласуваността на Т-стадиране при стомашни неоплазми*

$X^2(2)=1.00$, p=0.607		Т интраоперативно			
		Т2	Т3	Т4	Общо
EUS Т стадий	Т2	2	1	0	3
	Т3	0	4	2	6
	Т4	0	2	6	8
	Общо	2	7	8	17

2.3.3 Ендосонография и N-стадиране при стомашна патология

В групата на пациентите със стомашни заболявания при ендосонографското изследване сме описали налични лимфни възли при 29 болни, като при 25 от тях л.в. са били с EUS-характеристика на вторично дисеминирани (карцином и лимфом, при лимфома е отразен само броя на л.в. когато ги има). (**табл. 12**) (***Приложение, фиг. 10b***)

Табл. 12 *Разпределение на пациентите според наличието на суспектни л.в. при ендоехографско изследване*

EUS N-стадиране		
	Пациенти N	**Пациенти %**
N0 (няма лимфни възли)	44	63.8
N1 (1-2 л.в.)	8	11.6
N2 (3-6 л.в.)	10	14.5
N3 (>7 л.в.)	7	10.1
Общо	69	100.0

За да оценим ролята на ендоскопското ултразвуково изследване при откриването на интрабдоминални лимфни възли при стомашни заболявания, сравнихме резултатите от EUS с тези от конвенционалното абдоминално ехографско изследване и КТ (**табл.13, 14**).

Табл. 13 *Сравнение между ендоскопски и конвенционален ултразвук по отношение детекцията на л.в.*

Абдоминална ехография л.в.		**EUS лимфни възли с малигнена х-ка**			**Общо**	**p**
		Да	Не	Няма л.в.		
Да	N	13	0	0	13	**<0.001**
	%	52,0%	0,0%	0,0%	18,8%	
Не	N	12	4	40	56	
	%	48,0%	100,0%	100,0%	81,2%	
Общо	N	25	4	40	69	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

При сравнение на ендоскопски с конвенционален ултразвук установихме, че при 12 (48%) от пациентите, при които EUS доказва наличие на суспектни л.в., такива не са описани при конвенционалната ехография. Допълнително при всички случаи в групата, при които EUS доказва увеличени лимфни възли, но без малигнена характеристика

(възпалителни), такива не са отразени в ехографските протоколи (p<0.001). Смятаме, че причината за това е високата разделителна способност на ендоскопския ултразвук и възможността за подробна оценка морфологията на л.в. и акуратно измерване, в сравнение с конвенционалната ехография.

При пациентите с проведен КТ и негативен л.в. статус в 12% от случаите EUS отбелязва наличието на суспектни л.в. (p<0.001). (**табл. 14**)

Табл. 14 *Сравнение между ендоскопски ултразвук и КТ по отношение детекцията на л.в.*

КТ лимфни възли		**EUS лимфни възли с малигнена х-ка**			**Общо**	**p**
		Да	**Не**	**Няма л.в.**		
Да	N	14	0	0	14	**<0.001**
	%	56,0%	0,0%	0,0%	20,3%	
Не	N	3	1	14	18	
	%	12,0%	25,0%	35,0%	26,1%	
Не е проведен КТ	N	8	3	26	37	
	%	32,0%	75,0%	65,0%	53,6%	
Общо	N	25	4	40	69	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

2.3.4 Ендосонография и детекция на асцит при стомашна патология

При 8 (11.6%) пациента от групата със заболявания на стомаха ендоскопският ултразвук установява наличието на малко количество свободно подвижна течност. Трябва да се подчертае, че в групата на тези болни няма пациенти с установена друга патология, която може да е причина за наличие на асцитна течност (напр. портална хипертония,

застойна сърдечна недостатъчност и др.). Едва при 50% от тях абдоминалното ултразвуково изследване също потвърждава наличието на СПТ (p<0.001). Всички пациенти с ендосонографски установен асцит са с малигнена диагноза (6 карцинома, 2 лимфома), като при 66.7% от пациентите със стомашен рак и асцит се описва перитонеална карциноза в оперативните протоколи. Т.е. ендоскопският ултразвук превъзхожда конвенционалната абдоминална ехография по отношение установяването на малки количества СПТ в абдомена, а както вече установихме, наличието на асцитна течност е предиктор за малигненост. (**табл. 15**) (***Приложение, фиг. 11е***)

Табл. 15 *Сравнение между ендоскопски и конвенционален ултразвук по отношение откриването на СПТ*

Абдоминална ехография Асцит		**EUS Асцит**		**Общо**	**p**
		Да	Не		
Да	N	4	0	4	**<0.001**
	%	50,0%	0,0%	5,8%	
Не	N	4	61	65	
	%	50,0%	93,8%	94,2%	
Общо	N	8	61	69	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

По отношение на компютърната томография, ситуацията е сходна – при 62.5% от пациентите, при които EUS установява наличието на СПТ, такава не е описана в протоколите от КТ (p=0.001). (**табл. 16**)

Табл. 16 *Сравнение между ендоскопски ултразвук и КТ по отношение откриването на СПТ*

КТ Асцит		**EUS Асцит**		**Общо**	**p**
		Да	**Не**		
Да	N	2	0	2	**0.001**
	%	25,0%	0,0%	2,9%	
Не	N	5	25	30	
	%	62,5%	41,0%	43,5%	
Не е проведен КТ	N	1	36	37	
	%	12,5%	59,0%	53,6%	
Общо	N	8	61	69	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

2.3.5 Ендоскопско описание, ендосонографска диагноза и хистологична верификация при стомашен карцином и лимфом

В групата на мукозните неоплазми ендоскопското изследване категорично подозира малигненост в 89.3% от случаите, а ендосонографското последващо изследване – в 100%. При анализа на данните става видно, че при общо 13 от пациентите с малигнена диагноза първоначалните конвенционални щипкови биопсии не са диагностични, т.е. заключението на патолога предполага обикновено възпалителни промени и това е статистически значимо (**Табл. 17 и 18**). В тази група на негативните конвенционални биопсии преобладават следните ендоскопски находки: задебелени стомашни гънки (5), язвени лезии (4) и полипоидни лезии със или без разязвяване (4).

Табл. 17 *Разпределение на случаите с малигнени заболявания, доказани хистологично с първоначални щипкови биопсии и крайна хистологична верификация*

Хистологичен резултат	**Конвенционални ендоскопски биопсии /рутинно/**	**Крайна хистологична верификация**
	%	%
Карцином	13.0	29.0
Лимфом	5.8	8.7
Друго	81.2	62.3
Общо	100.0	100.0

Табл. 18 *Анализ на групите, доказани хистологично с първоначални щипкови биопсии и крайна хистологична верификация*

Биопсии ФГС	**Крайна хистологична верификация**		**p**
	Карцином	Лимфом	
Карцином	45,0%	0,0%	**<0.001**
Лимфом	0,0%	66,7%	
Друго	**55,0%**	**33,3%**	
Общо	100,0%	100,0%	

Както се спомена и по-рано, голяма част от тези пациенти са изпратени и от други лечебни заведения, където не се е стигнало до окончателна диагноза. Всичко това не е случайно, тъй като в ендоскопското описание при 6 от тази група болни е посочена суспекция за linitis plastica, а при общо 7 болни окончателната диагноза е мукоцелуларен карцином, т.е. неоплазми, характеризиращи се с дифузно и субмукозно ангажиране. При всички тези пациенти, категоричната малигнена EUS диагноза е довела до допълнителна хистологична верификация (повторни множествени ендоскопски

биопсии, jumbo биопсии, перкутанни биопсии под ехографски контрол и интраоперативно потвърждение) с последващо адекватно терапевтично поведение. (***Приложение, фиг.9a,b; 10a,b***).

3. Болести на дуоденума

В тази група пациенти преобладават такива със субмукозни тумори и поради тази причина ще бъдат подробно разгледани в следващия подраздел 4. Субмукозни тумори. Тук ще акцентираме на общата им характеристика и мукозните лезии.

3.1 Разпределение на пациентите по пол, възраст и водещ клиничен симптом

В групата на пациентите със заболявания, локализирани по хода на дуоденалната дъга са включени 17 пациента на средна възраст 54,65 г.±15,85. От тях 9 (52.9%) са от мъжки пол и 8 (47.1%) са от женски пол. Едва при трима пациенти (17.6%) е налице загуба на тегло по анамнестични данни, а при двама се установява анемичен синдром (първа изява е кървене от ГИТ) (**табл. 19**).

Табл. 19 *Разпределение на пациентите с болести на дуоденума според водещ клиничен симптом*

Клинична изява

	N	%
Коремна болка	3	17,6
Диспепсия	3	17,6
Епизод на панкреатит	1	5,9
Кървене	2	11,8
Повръщане	2	11,8
Иктер	3	17,6
Диария	1	5,9
Безсимптомни	2	11,8
Общо	17	100,0

3.2 Разпределение на пациентите според находки от конвенционална абдоминална ехография

При конвенционалното ултразвуково изследване (**табл. 20**) в групата на пациентите с дуоденална патология най-честото заключение е нормален ехографски образ (70.6%). Едва при двама пациенти абдоминалната ехография визуализира огнищна лезия в дуоденалната стена, като и в двата случая лезиите са с размер над 20 mm. Смятаме, че това се дължи на трудното проследяване на хода на дуоденалната дъга и по-малките средни размери на лезиите в нашата група. При един от пациентите се установява авансирало заболяване (стромален тумор с ангажиране на папилата и множество вторични лезии).

Табл. 20 *Разпределение на пациентите с дуоденални лезии според находки от абдоминална ехография.*

Абдоминална ехография	N	%
Огнищна лезия в дуоденалната стена /суспекции за субмукозен тумор/	2	11.8
Чернодробни метастази с нисък екстрахепатален стоп	1	5.9
Нормален ехографски образ	12	70.6
Наличие на други лезии, без отношение към дуоденалната патология /напр. бъбречна киста/	2	11.8
Общо	17	100.0

При нито един от пациентите в групата ехографски не се установява наличие на увеличени интраабдоминални лимфни възли или свободно подвижна течност.

3.3 Разпределение на пациентите според ендоскопска находка, локализация на лезиите и предварителна ендоскопска диагноза

Както вече бе посочено, в групата на пациентите с дуоденална патология преобладават субмукозните тумори (58.8%), като 23.5% от тях са с повърхностна улцерация. При трима болни находката отговаря на язва, а при двама – на полип. При останалите болни са установени полипоидна лезия на по-широка площ и деформирана папила с голям дуоденален дивертикул (**табл. 21**).

Табл. 21 *Разпределение на пациентите според ендоскопска находка*

Ендоскопско описание	N	%
Язва	3	17,6
Полип	2	11,8
Субмукозен тумор	10	58,8
Полипоидна лезия	1	5,9
Деформация на папилата/Дивертикул	1	5,9
Общо	17	100,0

Описаните лезии са със следната локализация (**табл. 22**):

Табл. 22 *Анатомична локализация на лезиите, определена ендоскопски*

Анатомична локализация	N	%
Булбус	10	58,8
Постбулбарен дуоденум	2	11,8
Папила Фатери	2	11,8
Перипапиларно	2	11,8
Дифузно ангажиране	1	5,9
Общо	17	100,0

3.4 Разпределение на пациентите с мукозни лезии според ендоскопска, ендосонографска и хистологична диагноза

Подобно на групата с патология на стомаха, за яснота ще представим в табличен вид пациентите с мукозни дуоденални лезии (**табл. 23**), а останалите пациенти със субмукозни лезии ще бъдат разгледани в съответната глава. (***Приложение, фиг. 14, 15***)

Табл 23

4. Субмукозни тумори

В групата на болните със субмукозни тумори са обединени общо 44 пациента с установени субепителни формации, локализирани по хода на горен ГИТ (хранопровод, стомах, дуоденум). Някои от техните характеристики са описани в главите по съответна локализация, като тук ще акцентираме по-подробно върху ендосонографските им белези и туморите с малигнен потенциал, а именно стромалните тумори.

4.1 Разпределение на пациентите по пол, възраст, локализация на тумора, загуба или не на тегло и основна клинична изява

Изследвани са общо 44 пациента със субмукозни тумори. 54.5% от тях са мъже, а 45.5% са от женски пол на средна възраст 54,5±14,5 г.(**табл. 24**)

Табл. 24 *Разпределение на пациентите със субмукозни тумори по пол и възраст*

Пол	N	%	Възраст			
			Mean	SD	Min	Max
Мъже	24	54,5	50,3	14,8	26	79
Жени	20	45,5	59,6	12,8	29	75
Общо	44	100,0	54,5	14,5	26	79

Установените тумори в нашата група са най-често със стомашна локализация (n=28; 63.6%), следвани от дуоденум и хранопровод, което отговаря и на данните от литературата.(**табл. 25**)

Табл. 25 *Разпределение на субмукозните тумори според анатомична локализация*

Локализация на тумора	N	%
Хранопровод	6	13,6
Стомах	28	63,6
Дуоденум	10	22,7
Общо	44	100,0

По отношение на клиничната изява, пациентите със субмукозни тумори най-често се презентират с кървене – 25% (като такова се означава кървене от самата лезия), следвано от различна по интензитет болка и диспепсия. В 13.6% от случаите пациентите са безсимптомни и туморите са били установени случайно при ендоскопско или ехографско изследване по друг повод.(**табл. 26**)

Табл. 26 *Разпределение на случаите със субмукозни тумори според клинична изява*

Клинична изява	N	%
Болка	8	18,2
Диспепсия	8	18,2
Heartburn	3	6,8
Кървене	11	25,0
Повръщане	2	4,5
Диария	3	6,8
Иктер	1	2,3
Дисфагия	2	4,5
Безсимптомни	6	13,6
Общо	44	100,0

Едва 9 от пациентите в групата са съобщили за загуба на тегло, като това са предимно болни с нарушено хранене, т.е. такива с лезии, разположени в хранопровода и пилоро-антралната област или тумори с по-големи размери. (**табл. 27**)

Табл. 27 *Разпределение на пациентите със субмукозни тумори според загуба или не на телесно тегло*

Загуба на тегло	N	%
Да	9	20,5
Не	35	79,5
Общо	44	100,0

4.2 Разпределение на пациентите според находка от конвенционална абдоминална ехография

Според стандартният клиничен протокол, при всички пациенти в групата е проведена конвенционална абдоминална ехография. Обобщено, в протоколите от изследването при пациентите са описани следните находки по отношение на зоната на интерес:

а. В 63.6% от всички изследвания методиката не установява лезия, суспектна за субмукозна по хода на ГИТ

б. При останалите 16 пациента (36.4%) абдоминалното ултразвуково изследване установява следните лезии:

- 15 солидни тумора, 1 кистичен тумор
- По отношение ехогенността на находките: 14 хипоехогенни, 1 хиперехогенна, 1 аехогенна
- По отношение хомогенността: 5 хомогенни и 11 хетерогенни
- По отношение външните граници на лезиите: 11 добре отграничени, гладки, и 5 с налобени полициклични външни граници.

Трябва да отбележим, че установените ехографски лезии във всички случаи са с размер > 20 mm.

4.3 Разпределение на пациентите според ендоскопско описание и ендоскопски определени размери

При 42 пациента от групата находката от горното ендоскопско изследване е описана като „субмукозен тумор". При останалите двама са описани съответно „полип на дебело краче с непроменена надлежаща лигавица" и „нормален ендоскопски образ". Общо 6 пациента от групата (13.6%) са индицирани като суспектни за външна компресия (тумор на широка площ, известна подвижност при палпация с биопсичен форцепс и др.), като в тази група е включен и пациентът без находка при ФГС (субмукозен тумор на стомаха, растящ извън лумена). (**табл. 28**)

Средният размер на лезиите, оценен ендоскопски е 29,02±22,54 mm.

Табл. 28 *Разпределние на пациентите със субмукозни тумори според основни ендоскопски характеристики*

	Ендоскопски характеристики /n=44/		
		N	**%**
Лезия	Полип с нормална мукоза	1	2,3
	Субмукозен тумор	42	95,5
	Норма	1	2,3
Повърхностна улцерация	Да	15	34,1
	Не	29	65,9
Наличие на централно хлътване /"пъп"/	Да	13	29,5
	Не	31	70,5
Суспектно наличие на отвор/канал	Да	3	6,8
	Не	41	93,2
Цвят	Нормална лигавица	39	88,6
	Жълтеникав	4	9,1
	Синкав	1	2,3
Консистенция при палпация с биопсичен форцепс	Мека	16	3,4
	Еластична	13	29,5
	Твърда	15	34,1

4.4 Разпределение на пациентите според находки и размери, определени с компютърна томография

Компютърна томография е проведена при общо 22 пациента от групата. Средният определен при КТ размер на туморите е 40,59 mm±24,91. При 20 от болните е описано наличие на солиден тумор, при 1 – кистичен, и при още един – нормален КТ образ. При 17 пациента описаният тумор е с гладки външни очертания, а при 4 – с известна полицикличност/налобеност. В нито един случай няма данни за съдово ангажиране, като лимфна дисеминация е описана при един болен, а вторични чернодробни лезии – при двама. В болшинството от случаите в заключението от КТ се описва само „субмукозен тумор/тумор в

стената”, а предположение относно вида на лезията е изказано в едва в няколко протокола.

4.5 Разпределение на пациентите според находки и определени размери от ендоскопска ехография

Ендосонографското изследване на субмукозните тумори в нашата група характеризира лезиите според тяхната структура, ехогенност, хомогенност, външни граници, слой на произход, наличие/липса на зони на некроза, кисти и калцификати във вътрешността (**табл. 29**). Това дава подробна информация относно характера на туморите и ясно разграничава външната компресия от субмукозна формация.

Средният размер на субмукозните лезии, измерен ендосонографски е 33,05±24,68 mm.

Табл. 29 *Разпределение на субмукозните тумори спрямо описание от ендосонографското изследване*

	Ендосонографска характеристика (n=44)		
		N	%
EUS ехогенност	хипо	35	79,5
	хипер	4	9,1
	анехогенна	2	4,5
	норма/няма лезия	3	6,8
EUS Структура	солидна	39	88,6
	кистична	2	4,5
	норма/няма лезия	3	6,8
EUS Хомогенност	хомогенна	15	34,1
	хетерогенна	26	59,1
	няма лезия	3	6,8
EUS Външни ръбове	гладки	25	56,8
	полициклични/налобени	11	25,0
	размазани	5	11,4
	няма лезия	3	6,8
EUS Слой на произход	0/няма лезия	3	6,8
	1	0	0,0
	2	6	13,6
	3	14	31,8
	4	21	47,7
	5	0	0,0
EUS Зони във вътрешността	Кисти	12	27,3
	Калцификати	2	4,5
	Некроза	5	11,4
	Липсват	19	43,2
	Кисти+некрози	6	13,6
EUS Загуба на слоистост	Да	4	9,1
	Не	40	90,9
EUS Ангажиране на съдови структури	Да	0	0,0
	Не	44	100
EUS Инфилтрация на съседни органи	Да	2	4,5
	Не	42	95,5
EUS Увеличени лимфни възли по съседство	Да	4	9,1
	Не	40	90,9

4.6 Сравнение между използваните методи при определяне размерите на субмукозните тумори

В хода на обработка на данните, както и в ежедневната ни клинична практика, забелязахме че е налице известно разминаване в описаните размери на субепителните тумори между различните методики. Това разбира се е логично, тъй като ендоскопското изследване има достъп само до видимата в лумена част от формацията. Ние обаче искахме да разберем дали ендоскопският ултразвук има някакво явно предимство в това отношение, както и да изследваме корелацията и съгласуваността между методите, тъй като точното определяне на размерите на туморите има съществено значение за терапевтичния подход при пациентите.

Както бе отбелязано в т.4.2, конвенционалната абдоминална ехография описва налична лезия в едва 34.6% от пациентите в изследваната група, като в случаите, при които такава не е установена, означеният размер е = 0 mm (Median = 0,00). При сравнителен анализ между абдоминална ехография и ендоскопски ултразвук, EUS е превъзхождащият метод.

Табл. 30 *Сравнителен анализ между методите (Wilcoxon Signed Ranks Test) по отношение размери на лезиите*

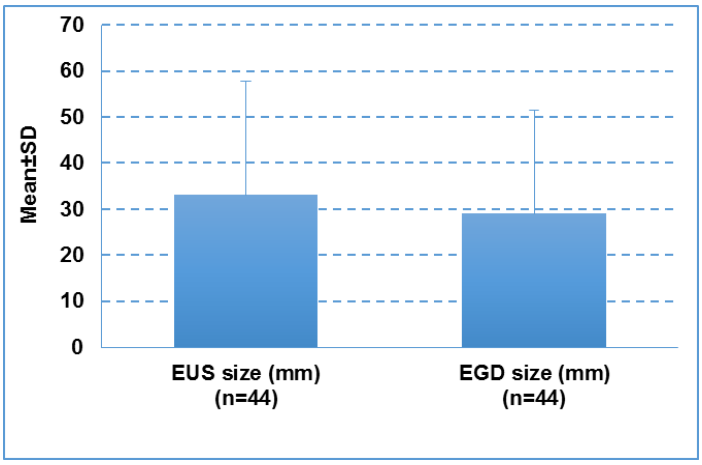
	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Z	p
EUS размер mm	44	33,05	25,00	24,682	0	120	-4,54	<0.001
Абдоминална ехография размер mm	44	19,05	0,00	31,968	0	140		

От **табл. 30** е видно, че при сравнителен анализ между методите в общата група болни, разликата в средния размер на туморите, определен ендоскопски и ендосонографски, е статистически значима.

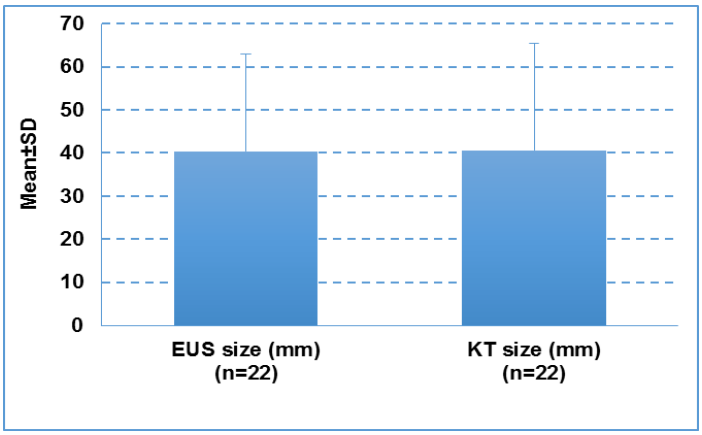
Табл. 31 *Сравнителен анализ между методите по отношение размера (Paired Samples t-test)*

Сравнения	N	Mean	SD	t	df	p
EUS размер mm	44	33,05	24,68	3,48	43	**0,001**
EGD размер mm	44	29,02	22,54			
EUS размер mm	22	40,36	22,65	-0,19	21	0,853
КТ размер mm	22	40,59	24,91			
EGD размер mm	22	34,27	22,27	-2,96	21	**0,007**
КТ размер mm	22	40,59	24,91			

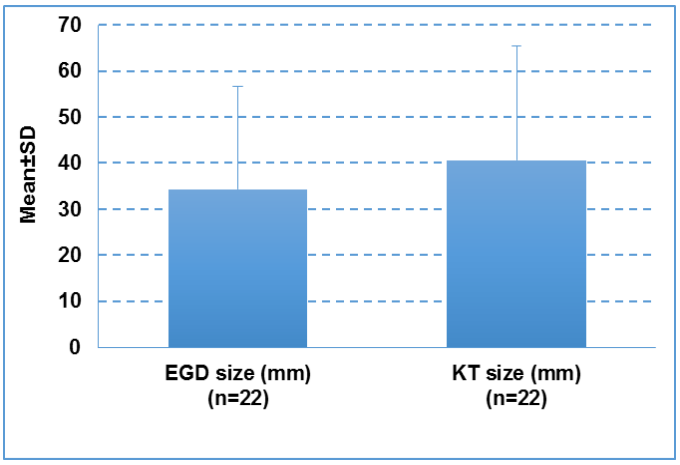
При пациентите с проведен КТ средният размер на туморите е значително по-голям, но сравним с този, определен чрез EUS при същите пациенти. В тази група разликата между КТ и ФГС също показва стастистически значима разлика (**табл. 31**). Това е онагледено ясно на следните графики (**фиг. 13-15**):



Фиг. 13 *Среден размер на туморите, определен ендоскопски и ендосонографски (size = размер mm)*



Фиг. 14 *Среден размер на туморите, определен ендосонографски и с КТ*



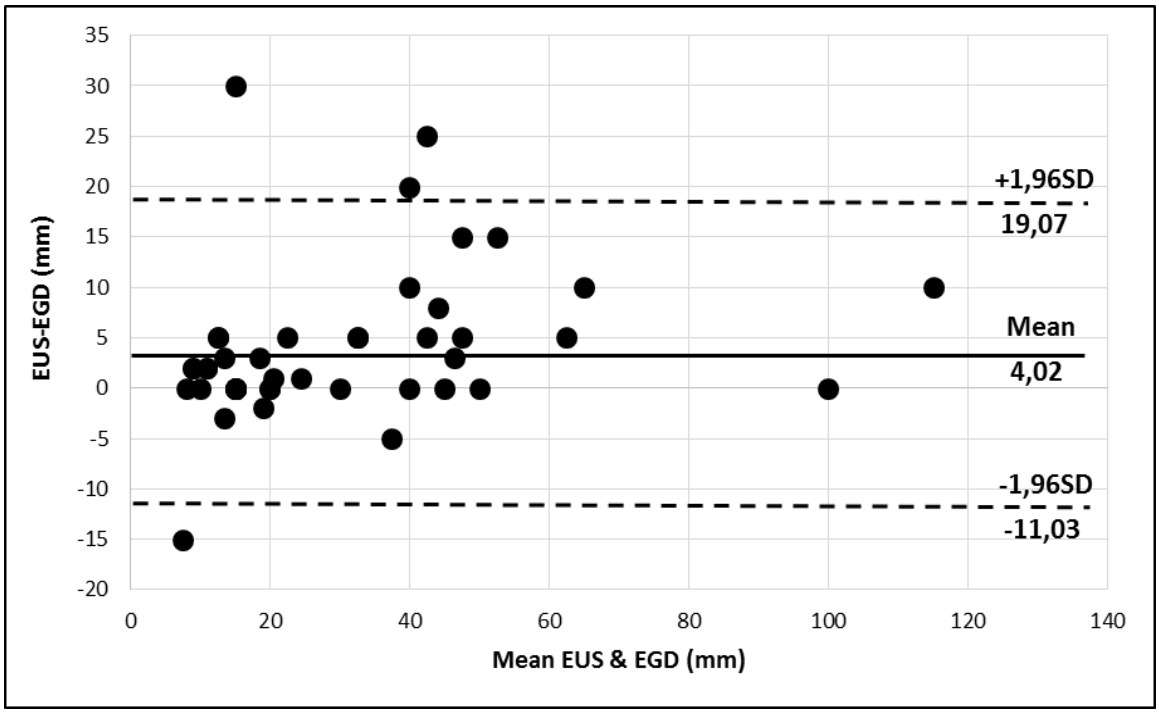
Фиг. 15 *Среден размер на туморите, определен ендоскопски и с КТ*

При изследване на корелацията между методите за определяне размерите на субмукозните тумори (Pearson Correlation), се получава силна корелационна зависимост (p<0.001) (**табл. 32**).

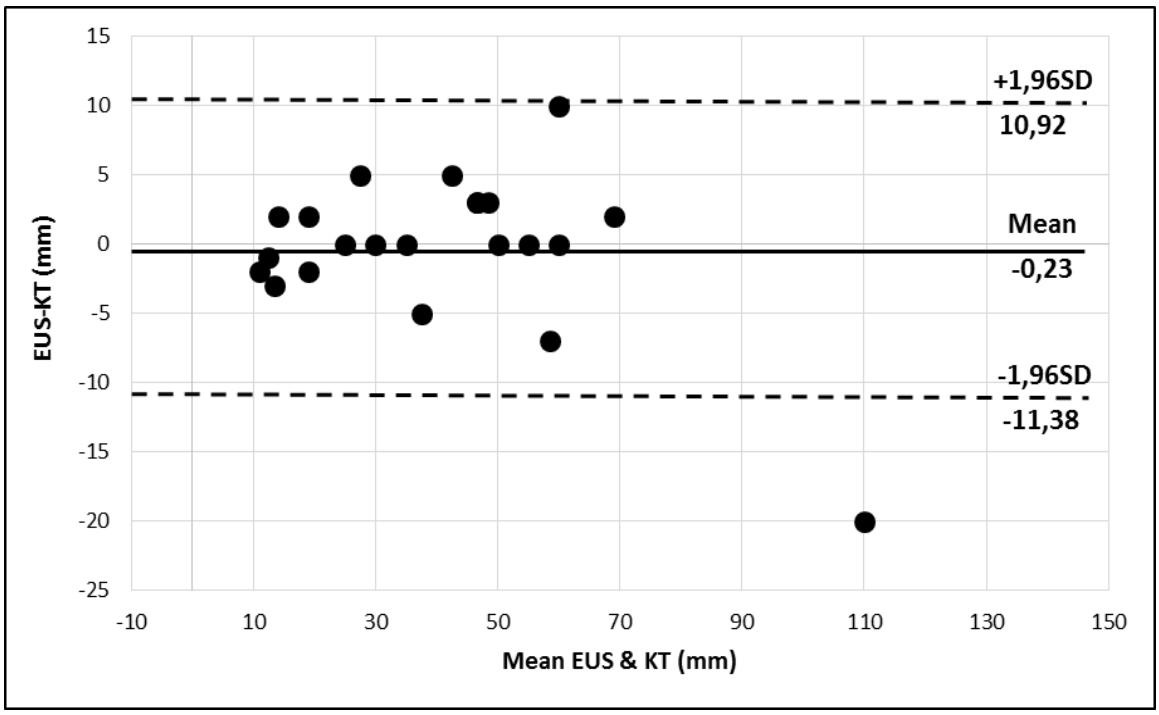
Табл. 32 *Изследване на корелацията между методите по отношение определяне размерите на субмукозните тумори (Pearson Correlation)*

		EGD размер mm	КТ размер mm
EUS размер mm	R	0,951	0,976
	p	<0.001	<0.001
	N	44	22
EGD размер mm	R		0,916
	p		<0.001
	N		22

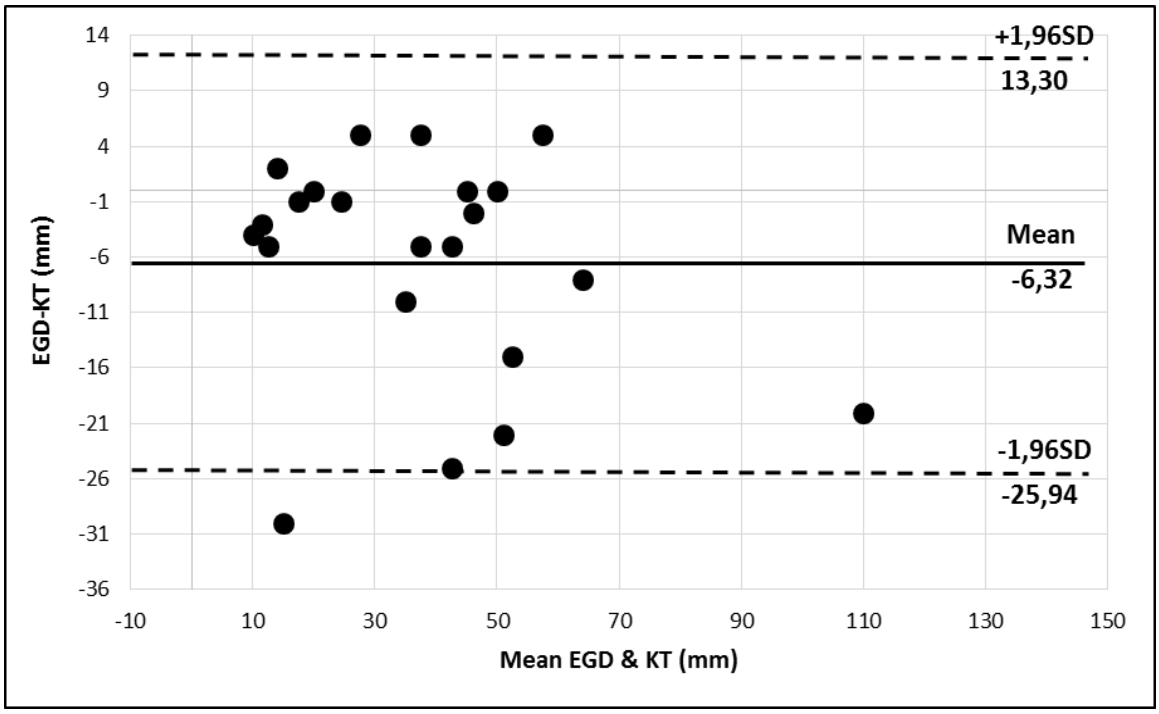
Наличието на силна корелационна зависимост обаче не означава, че между методите съществува и съгласуваност. За да оценим, дали различните приложени методи за определяне размерите на субмукозните тумори (ФГС, EUS и КТ) осигуряват сходно измерване на лезиите, проведохме и анализ на Bland-Altman, който представлява визуално изобразяване на средното за двете измервания и на тяхната разлика. Анализът дава информация графично дали амплитудата на разликата е по принцип еднаква за целия интервал на измерване. На нея са изобразени и две линии, които формират 95% интервал за съгласуваност (**фиг. 16, 17 и 18**):



Фиг. 16 *Графика на Bland-Altman за съгласуваност при измерване между ФГС/EGD/ и EUS.*



Фиг. 17 *Графика на Bland-Altman за съгласуваност при измерване между EUS и КТ*



Фиг. 18 *Графика на Bland-Altman за съгласуваност при измерване между ФГС/EGD/ и КТ*

Както е видно от приложените графики, средната аритметична на разликите в измерванията на туморите в милиметри (Mean), е със стойност близка до нула единствено при сравняване на ендоскопски ултразвук с КТ (M= - 0,23). Тоест, ако приемем компютърната томография за „златен стандарт" по отношение определяне на размера на тумора, то и ендоскопският ултразвук е сходен с него.

4.6.1 Изследване на зависимостта между размерите на субмукозните тумори и някои ендоскопски белези

По литературни и по наши данни, при някои от субмукозните тумори ендоскопски се установява наличие на улцерация или централно хлътване, със или без кръвоизлив. Имайки предвид, че в повечето случаи се касае за бързорастящи тумори с недостатъчност на кръвообращението, решихме да анализираме дали в нашата група пациенти съществува зависимост между ендосонографски определения размер на туморите в mm и наличието на улцерация и централно хлътване („пъп") (**табл. 33 и 34**).

Табл. 33 *Independent Samples t-test – сравнителен анализ на средните размери на субмукозните тумори в случаите със и без повърхностна улцерация*

Повърхностна улцерация	N	Mean	SD	Median	Min	Max	t	df	p
Да	15	41,73	27,24	45,00	10,00	120,00	1,72	42	**0.093**
Не	29	28,55	22,43	20,00	0,00	100,00			

Табл. 34 *Independent Samples t-test – сравнителен анализ на средните размери на субмукозните тумори в случаите със и без наличие на централно хлътване*

Централно хлътване /"пъп"/	N	Mean	SD	Median	Min	Max	t	df	p
Да	13	36,46	15,65	40,00	15,00	60,00	0,59	42	**0.558**
Не	31	31,61	27,71	20,00	0,00	120,00			

В нашата група пациенти такава зависимост не се установява (p=0.093; p=0.558).

4.7 Разпределение на пациентите със субмукозни тумори според ендоскопска, ендосонографска и окончателна диагноза

На базата на литературните данни, опита и субективната преценка на оператора, са приети следните ендоскопски и ендосонографски диагнози (**табл. 35**) по отношение вида на субмукозните тумори, които впоследствие са приети или отхвърлени на базата на хистологична верификация и/или допълнително образно изследване.

ГИСТ е суспектиран ехоендоскопски при 23 пациента от групата, като такава диагноза окончателно е потвърдена при 18 пациента. Не е учудващо, че в тази група на несъответствие попадат лейомиоми, лейомиосарком и шваном, тъй като тези тумори често имат сходни със стромалните тумори ендосонографски характеристики. Атипично изглеждащ аберантен панкреас (без отвор или хлътване, със силно задебелен мускулен слой) също попада в тази група. При 100% от

пациентите, с EUS диагноза ектопичен панкреас или невроендокринен тумор, диагнозата се потвърждава. Тук е и мястото да подчертаем ролята на ендоскопския ултразвук в диференцирането на субмукозните лезии и външната компресия на стената на ГИТ. В 13,6% от случаите горната ендоскопия описва по-скоро компресия на стената на широка площ. EUS доказва наличие на подлежаща субмукозна формация в 50% от тях (1 дупликационна киста, 2 стромални тумора), а в останалите 50 % потвърждава компресията и дефинира каква е причината за нея (колон, аорта, бъбречна киста).

Табл. 35 *Разпределение на пациентите според презумптивна ендоскопска, ендосонографска и крайна диагноза (Dx)*

Диагноза	Презумптивна ФГС Dx		Презумптивна EUS Dx		Окончателна Диагноза /хистологично потвърдена/	
	N	%	N	%	N	%
ГИСТ	21	47,7	23	52,3	18	40,9
Лейомиом	6	13,6	3	6,8	3	6,8
Сарком	0	0,0	0	0,0	1	2,3
Липом	4	9,1	5	11,4	5	11,4
Ектопичен панкреас	4	9,1	5	11,4	7	15,9
Шваном	0	0,0	0	0,0	1	2,3
НЕТ	2	4,5	3	6,8	4	9,1
Дупликационна киста	0	0,0	1	2,3	1	2,3
Варикс	1	2,3	1	2,3	1	2,3
Външна компресия/липсва тумор	6	13,6	3	6,8	3	6,8
Общо	44	100,0	44	100,0	44	100,0

Едва при 10 пациента от групата (22.8%) конвенционалните ендоскопски щипкови биопсии имат информативна стойност. Сред тях два от туморите са с миогенен произход, но и повърхностна улцерация,

което е и причината биопсичният форцепс да има достъп до материал от вътрешността на тумора. При всички останали пациенти са били приложени допълнителни биопсични техники, оперативно лечение с обработка на гефрир и траен хистологичен препарат или диагнозата е поставена на базата на ендоскопски и образни изследвания с последващ редовен контрол. При 23 пациента е проведено оперативно лечение, при 2 – химиотерапия самостоятелно (авансирало заболяване), при 9 – ендоскопска терапия (ESD, полипектомия, ендоскопско протезиране), при един – медикаментозно лечение на подлежаща портална хипертония, а останалите 9 пациента са оставени за проследяване и ендоскопски контрол.

4.8 Дефиниране на типични ендоскопски и ендосонографски белези на субмукозните тумори след поставяне на окончателната диагноза

За да бъде настоящият дисертационен труд от полза за клиничната практика, решихме че е уместно да определим какви са били ендоскопските и ендосонографските характеристики не само процентно, но и конкретно при пациентите с различни диагнози (**табл. 36**):

Табл. 36 *Ендоскопски белези при различните видове субмукозни тумори*

Ендоскопски Белези		**Окончателна диагноза**									
		ГИСТ	Лейо-миом	Сарком	Липом	Ектопичен панкреас	Швано м	НЕТ	Дупликационна киста	Варикс	Компресия /липсва тумор
Ендоскопско описание	Полип		+								
	Суб-мукозен тумор	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Норма	+									
Повърхностна улцерация	да	+			+		+	+			
	не	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Централно хлътване	да	+			+	+	+				
	не	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Наличие на каналче /"volcano like"	да					+					
	не	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Цвят	норма	+	+	+	+	+	+	+	+		+
	жълтеникав				+			+			
	синкав									+	
Консистенция при палпация с форцепс	мековата	+			+	+		+	+	+	+
	еластична	+	+		+	+	+	+			
	твърда	+		+				+			

Стромалните тумори могат да изглеждат като типични субмукозни тумори, но могат да растат и екзофитно на стената на органа и съответно, да бъдат недоловими със стандартна ФГС. За ралика от тях, в нашата група има пациент с лейомиом, който изглежда като полип на малко краче, почти неразличим от други по-чести неоплазми на ГИТ. Повърхностна улцерация и умбиликация се среща доста често в нашата група, докато наличието на суспектен орифициум на каналче и/или „volcano like" образ е типичен само за ектопичната панкреасна тъкан. По отношение на цвета, като ролята на ендоскопския ултразвук в диференцирането на субмукозните лезии и външната компресия на стената на ГИТ. Като „жълтеникави" или с жълтеникав

отенък са описани само липоми и невроендокринни тумори, а синкав цвят е бил налице само в един случай с дуоденални варици. Консистенцията на туморите също варира, но като твърди са описани само тумори с големи размери и малигнен характер. Най-общо, описаните ендоскопски характеристики в нашата група пациенти отговарят на описаните в литературата (**табл. 36**).

Ендосонографските белези, описани при субмукозните тумори, са много повече и дават значително по-подробна информация за характера на лезиите (**табл. 37**). Едни и същи ендосонографски белези може да са налице при различни видове субмукозни лезии, както и да ги има или да липсват при тумори от един и същи вид. Това е известно от литературата и с особена сила важи за хипоехогенните тумори, с най-голямо клинично значение по отношение на ГИСТ, които ще разгледаме отделно. Въпреки това, информацията, която дава EUS за слоя на произход, вътрешната структура и размери на лезиите е незаменима по отношение дефиниране на вида им и определяне на адекватното терапевтично поведение. Смятаме, че описаните от нас ендоскопски и ендосонографски находки, използвани заедно, биха били от голяма полза в ежедневната клинична практика на гастроентеролозите, дори и тези, които до момента не са работили с ендоскопски ултразвук.

Таблица 37

Разбира се, не може да не се споменат и имунохистохимичните изследвания, проведени при някои от туморите в нашата група и представени на **табл. 38**. Имунохистохимията също е неделима част от диагностиката и окончателното диференциране на субмукозните лезии. Получените резултати в нашата група също отговарят на данните от литературата. Всички стромални тумори са позитивни за CD117, а някои от тях позитивират или не S100 и SMA. Лейомиомите са негативни за CD117 и S100, но са SMA позитивни, какъвто е и лейомиосаркомът. Шваномът негативира CD117 и SMA, но е силно позитивен за S100. Всички невроендокринни тумори позитивират NSE/Cg. Ясно е, че ИХХ панелът далеч не е подробен и пълен и някои от туморите не са изследвани за всички маркери, но това е следствие от високата им цена. По преценка на патолога и според хистологиния вариант, туморите са изследвани според честотата на експресията и значението на маркерите за диагнозата.

Табл. 38 *Изследвани имунохистохимични маркери при субмукозните тумори в групата*

		Окончателна диагноза									
Хистология ИХХ		ГИСТ	Лейомиом	Сарком	Липом	Ектопичен панкреас	Шваном	НЕТ	Дупликационна киста	Варикс	Компресия/ липсва тумор
CD 117 /c-kit/	positive	+									
	negative		+	+			+	+			
	not tested				+	+		+	+	+	+
S100	positive	+					+				
	negative	+	+					+			
	not tested	+	+	+	+	+		+	+	+	+
SMA	positive	+	+	+							
	negative	+					+	+			
	not tested				+	+		+	+	+	+
NSE/Cg	positive							+			
	negative	+					+				
	not tested	+	+	+	+	+			+	+	+

4.9 ГИСТ – ендоскопски ултразвук и малигнен риск

Гастроинтестиналните стромални тумори представляват особен интерес, поради своето биологично поведение и малигнен потенциал. Освен това, те са и най-честата находка сред субмукозните тумори в нашата група - 18 (40.9%). Средната възраст на пациентите, диагностицирани с ГИСТ е 57.22 г.±13.28, като 61.1% от тях са от мъжки пол. Туморите изхождат от стомаха в 72.7% от случаите, следвани от дуоденум (16.7%) и хранопровод (11.1%), което отговаря на данните от литературата. В 50% от случаите първа клинична изява на туморите е кървене (**табл. 39**).

Табл. 39 *Разпределение на пациентите с ГИСТ според клинична изява*

Клинична изява ГИСТ

	Пациенти n	Пациенти %
Болка	**3**	**16.7**
Диспепсия	1	5.6
Heartburn	2	11.1
Кървене	**9**	**50.0**
Повръщане	1	5.6
Безсимптомни	2	11.1
Общо	18	100.0

Размерите на туморите варират значително, при среден размер за групата 46,8 mm±27,81 (**табл. 40**).

Табл. 40 *Разпределение на ГИСТ според размер на туморите*

ГИСТ	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Размер mm	18	12.00	120.00	46.8889	27.80582

В **табл. 36 и 37** са описани ендоскопските и ендосонографски белези на стромалните тумори в нашата група. При EUS всички тумори в групата са солидни и хипоехогенни, изхождащи от мускулния слой на стената (muscularis propria), като само един от туморите изхожда от 2 слой на стената (muscularis mucosae).

Както е известно от литературата, основно предимство на ендоскопския ултразвук е възможността за идентификация на потенциално малигнените стромални тумори - белези на тумора, асоциирани с малигнено поведение.**[114]** Според различите източници тези белези донякъде варират (размери на лезията, наличието на кисти, повлекла и хетерогенност на вътрешността, външни ръбове и налобеност и др.), а категорична оценка относно естеството и малигнения потенциал на тумора може да се даде от патоморфологията (брой митози x50 HPF) и изследването на някои специфични мутации (скъпо и доскоро недостъпно в страната изследване). При оценката на малигнения потенциал на туморите в нашата група ние сме взели предвид размерите на лезията, наличието кисти и некрози във вътрешността, хетерогенността на структурата и неравността във външния ръб на лезиите. На базата на тези EUS критерии всички лезии са индицирани като суспектни или не за малигнено поведение (**табл. 41**):

Табл. 41 *Разпределение на пациентите с ГИСТ според ендоехографски критерии за малигненост*

ГИСТ – EUS оценка	**n**	**%**
Бенигнен	5	27.8
Малигнен	13	72.2
Общо	18	100.0

Разликата в средните размери на туморите в двете групи е статистически значима (**табл. 42**).

Табл. 42 *Анализ на средните размери на ГИСТ, означени като бенигнени и малигнени*

T-Test

	ГИСТ – EUS оценка	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Размер mm	Бенигнени	5	**22.4000**	7.66812	3.42929	**0.015**
	Малигнени	13	**56.3077**	27.01353	7.49221	

При 92% от туморите, означени като малигнени, са налице кистични зони, некрози или комбинация от двете във вътрешността на туморите, докато при 80% от тези, индицирани като бенигнени, такива зони не са описани. В 100% от бенигнените тумори, външните граници са гладки, а при 61.5% от малигнените – полициклични (p=0.036). По отношение на структурата, всички тумори, означени като бенигнени, са с хомогенна ехоструктура, докато 92.3% от малигнените са хетерогенни (p<0.001).

Базирайки се на хистологичната оценка на митотичния индекс на туморите и техния размер, пациентите са разпределени в следните рискови групи (**табл. 43**):

Табл. 43 *Рискова страфикикация на пациентите с ГИСТ според размер на туморите и митотичен индекс*

Риск	Критерии		Пациенти	
	Размер mm	Брой митози	n	%
Много нисък риск	<20 mm	<5/50 HPF	1	5,6
Нисък риск	20-50 mm	<5/50 HPF	1	5,6
Среден риск	<50 mm 50-100 mm	6-10/50 HPF <5/50 HPF	7	38,9
Висок риск	>50 mm >100 mm Всеки размер	>5/50 HPF Всеки брой >10/50 HPF	9	50,0
Общо			18	100

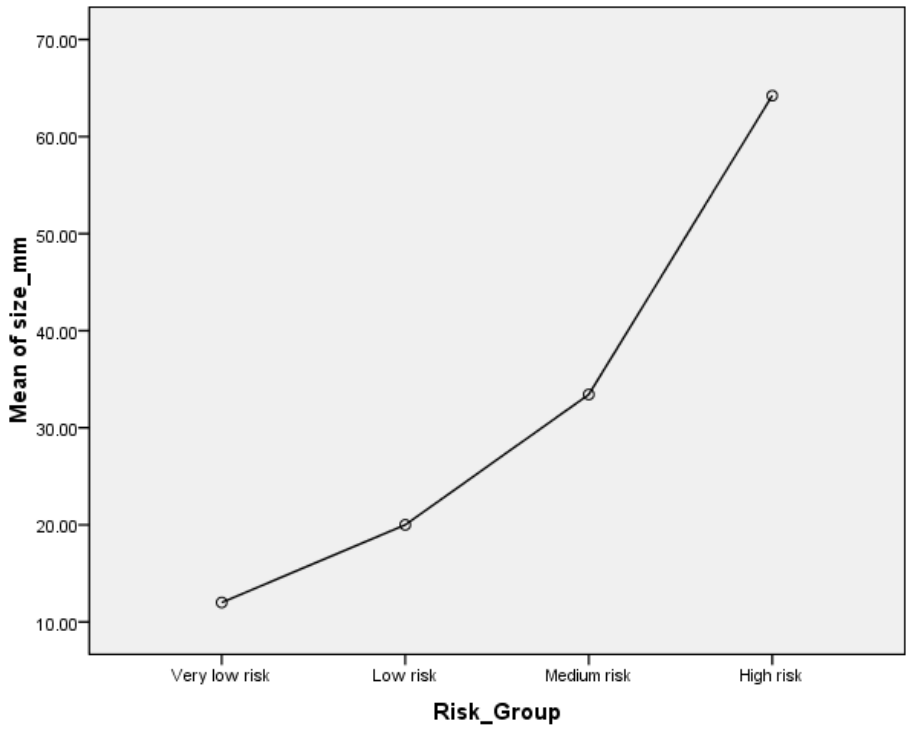
При еднофакторен дисперсионен анализ се оказва също, че средните размери на туморите от нашата група в различните рискови групи, също се различават сигнификантно (**табл. 44, фиг. 19**):

Табл. 44 *Еднофакторен дисперсионен анализ на средните размери в различните групи; p=0.034*

ANOVA

Размер mm

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Между групите	5912.508	3	1970.836	3.816	.034
В групите	7231.270	14	516.519		
Общо	13143.778	17			



Фиг. 19 *Means plot графика на средните размери на ГИСТ в отделните рискови групи*

За да установим доколко ендосонографски определения потенциал на стромалните тумори отговаря на хистологичната рискова стратификация, обединихме групите с много нисък и нисък риск и групите със среден и висок риск и ги сравнихме чрез тест на McNemar (**табл. 45**).

Табл. 45 *Анализ на съгласуваността между EUS-дефинирания малигнен потенциал и хистологичната рискова стратификация*

p=0.065		**ГИСТ EUS-оценка**		
		Бенигнен	Малигнен	Общо
Рискова група	Много нисък и нисък риск	2	0	2
	Среден и висок риск	3	13	16
	Общо	5	13	18

Степента на съгласуваност е изследвана с коефициент на съгласие kappa=0.491, p=0.016. Следователно, ако един стромален тумор бъде определен чрез EUS като потенциално малигнен (базирано на посочените критерии), то най-вероятно е той да попадне в средна или висока рискова група. Това отново подчертава ползата от ендосонографската оценка на стромалните тумори в клиничния алгоритъм и лечението на болните. На базата на предварителната EUS оценка на туморите в нашата група, при пациентите е проведено следното лечение:

- Ендоскопско лечение – 3 (16.7%); при двама болни – ендоскопска „полипектомия” на тумори с нисък и много нисък

риск, проследявани редовно, без рецидив. При 1 пациент с авансирало заболяване и механичен иктер (дуоденум), висок риск – ендоскопско протезиране на жлъчни пътища в комбинация с таргетна терапия

- Оперативно лечение и последваща таргетна терапия – в 13 случая (72.2%) – 7 със среден риск, 6 с висок риск
- Таргетна терапия самостоятелно – в 2 случая (11.1%) – високо рискови, контраиндицирани за хирургия по различни причини.

5. Болести на панкреаса

В групата на пациентите с болести на панкреаса са включени общо 26 пациента на средна възраст 57.46 г.±13.1, като 57.7% са от мъжки пол. (**табл. 46**)

Табл. 46 *Разпределение на пациентите с болести на панкреаса според възрастта*

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Възраст	26	37	83	57.46	13.131

Водещ симптом в групата е различна по интензитет коремна болка (69%) – табл. 44. – като голяма част от тях съобщават за загуба на тегло над 5 kg за последния месец (61.5%). (**табл. 47**)

Табл. 47 *Разпределение на пациентите в общата група според водещ клиничен симптом*

Клинична изява /водещ симптом/		
	N	%
Коремна болка	18	69.2
Диспепсия	2	7.7
Повръщане	2	7.7
Диария	1	3.8
Иктер	1	3.8
Хипогликемия	2	7.7
Общо	26	100.0

Тъй като находките и описанията на лезиите в общата група са разнообразни, за по-голяма яснота решихме да разделим групата на две подгрупи според характера на патологията: Група А с инфламаторни (ненеопластични заболявания) и група Б с неопластични заболявания на панкреаса.

5.1 Група А
Инфламаторни заболявания

5.1.1 Разпределение на пациентите с инфламаторни заболявания по пол, възраст и предразполагащи фактори

В група А са включени 11 пациента на средна възраст 52.6 г.±10.2, като 81.8% от тях са от мъжки пол. (**табл. 48**)

Табл. 48 *Характеристика на групата с инфламаторни панкреасни заболявания*

Характеристика на групата			
		N	%
Пол	Мъже	9	**81.8**
	Жени	2	18.2
Водещ симптом	Болка	10	**90.9**
	Повръщане	1	9.1
Загуба на тегло	Да	4	36.4
	Не	7	63.6
Алкохол	Да	7	**63.6**
	Не	4	36.4
Жлъчно-каменна болест	Да	6	54.5
	Не	5	45.5

5.1.2 Разпределение на пациентите според находки от абдоминална ехография

На **табл. 49** са представени общо находките от абдоминална ехография. Само при един пациент е суспектиран солиден тумор, а при останалите – панкреатит със или без усложнения. При 45.5% от пациентите са налице фиброзни повлекла в паренхима на жлезата,

докато калцификати са описани само при 27.3%. Находките/промените в жлезата са раположени както следва: глава – 4(36.4%), тяло – 6(54.5%), дифузни промени – 1(9.1%).

Табл. 49 *УЗ находки при група А*

Абдоминална ехография			
		N	%
Абдоминална ехография /общо заключение/	Солиден тумор /обс. Са/	1	9.1
	Хроничен панкреатит	2	18.2
	Хроничен панкреатит + псевдокиста/и	3	27.3
	Панкреатит с некротичен тласък / течна колекция (псевдокиста, WOPN)	5	45.5
Фиброзни повлекла	Да	5	45.5
	Не	6	54.5
Калцификати	Да	3	27.3
	Не	8	72.7
Панкреасен канал	Разширен	5	45.5
	Задебелени стени	1	9.1
	Нормален	1	9.1
	Недостъпен за оглед	4	36.4
Граници на жлезата или оформена лезия (ако има такава)	Гладки	7	63.6
	Размазани	4	36.4
Наличие на СПТ	Да	1	9.1
	Не	10	90.9
Лимфни възли	Да	0	0
	Не	11	100
Дилатиран жлъчен канал	Да	2	18.2
	Не	9	81.8

5.1.3 Разпределение на пациентите според находки от горна ендоскопия

От проведената при всички пациенти ФГС, при 6 (54.5%) пациента е описана компресия на стената на различна площ, без промяна на надлежащата мукоза, а при останалите – нормален ендоскопски образ. В 5 от случаите стомашната стена е компресирана в зоната на корпуса и само в един – в пилоро-антралната зона (това е и единственият пациент, който се презентира с водещ симптом повръщане).

Зоните на компресия са със среден ендоскопски определен размер 51.67 mm±25.03 и впоследствие потвърдени като такива от ендосонографското изследване.

5.1.4 Разпределение на пациентите според находки от ендоскопски ултразвук

Ендоскопското ултразвуково изследване описва наличието на фиброзни повлекла и калцификати при повече пациенти, в сравнение с конвенционалната ехография (фиброза 7 срещу 5; калцификати 5 срещу 3). По отношение размерите на панкреасния канал, жлъчния канал, контурите на жлезата (течните колекции) и наличието на свободна течност описанията не се разминават. При 4 пациента EUS описва наличие на увеличени лимфни възли по съседство, като при нито един пациент те не са суспектни за малигнено ангажиране и са описани като реактивни. (**табл. 50**) Абдоминалната ехография при тези пациенти не е описала такива, което смятаме че се дължи на обективно затруднената видимост, особено при наличие на големи течни

колекции. При един пациент US суспектира неоплазма на главата на панкреаса, като EUS отхвърля диагнозата – касае се за туморовидна форма на панкреатит (пациентът е уточнен и с КТ).

Табл. 50 *Ендосонографски находки при група А*

Ендоскопска ехография			
		N	%
Ендоскопска ехография /общо заключение/	Солиден тумор /обс. Са/	0	0.0
	Хроничен панкреатит	3	27.3
	Хроничен панкреатит + псевдокиста/и	3	27.3
	Панкреатит с некротичен тласък / течна колекция (псевдокиста, WOPN)	5	45.5
Фиброзни повлекла	Да	7	63.6
	Не	4	36.4
Калцификати	Да	5	45.5
	Не	6	54.5
Панкреасен канал	Разширен	4	36.4
	Задебелени стени	1	9.1
	Нормален	1	9.1
	Недостъпен за оглед	4	36.4
	“Chain of lakes”	1	9.1
Граници на жлезата или оформена лезия (ако има такава)	Гладки	7	63.6
	Размазани	4	36.4
Наличие на СПТ	Да	1	9.1
	Не	10	90.9
Лимфни възли	Да	4	36.4
	Не	7	63.6
Дилатиран жлъчен канал	Да	2	18.2
	Не	9	81.8
Задебелена стена на кухия орган	Да	1	9.1
	Не	10	90.9
Загуба на слоистост на стената на кухия орган	Да	0	0.0
	Не	11	100
Структура на жлезата/лезията	Предимно хипоехогенна	1	9.1
	Смесена	5	45.5
	Анехогенна	5	45.5
Наличие на зони на:	Некроза	2	18.2
	Киста/и	5	45.5
	Некрози+кисти	2	27.3
	Липсват	1	9.1

Тъй като ендоскопското ултразвуково изследване в нашата група дава по-детайлизирана информация относно промените в паренхима и каналите на жлезата, в сравнение с конвенционалната ехография, решихме да оценим пациентите и по критериите Rosemont впоследствие (анализ на видео и снимков материал). Трябва да отбележим, че тази система не се прилага рутинно в нашия център, главно поради липсата на време и големия обем критерии, които следва да се вземат предвид. Съобразно получените от нас резултати, както и данните от литературата обаче, смятаме, че приложена именно в този табличен вид (**табл. 51**), системата може да бъде удобен метод за подробно документиране състоянието на панкреаса, без да се допускат пропуски и субективизъм в описанието. Смятаме, че най-ефективно би било попълването на таблицата (***Приноси, табл. 2***) по време на самото изследване от асистент, следвайки точките една след друга, подобно на чек-листа. При наличието на остър момент/некротичен тласък обаче, критериите не са приложими (в групата със заключение норма попадат 4 такива пациенти; ***Приложение, фиг. 37***).

Табл. 51 *Разпределение на пациентите от група А според критериите Rosemont*

EUS Rosemont критерии			
Критерии		N	%
Паренхимни			
Голям А /хиперехогенни фокуси с акустична сянка/	Да	5	45.5
	Не	6	54.5
Голям В /лобулираност тип пчелна пита/	Да	1	9.1
	Не	10	90.9
Малък /хиперехогенни фокуси/	Да	7	63.6
	Не	4	36.4
Малък /лобулираност/	Да	6	54.5
	Не	5	45.5
Малък /кисти/	Да	9	81.8
	Не	2	18.2
Малък /хиперехогенни повлекла/	Да	8	72.7
	Не	3	27.3
Дуктулни			
Голям А /калкули/	Да	0	0.0
	Не	11	100
Малък /дилатация на панкреасния канал/	Да	5	45.5
	Не	6	54.5
Малък /неправилен контур на канала/	Да	5	45.5
	Не	6	54.5
Малък /хиперехогенен контур на стената на канала/	Да	5	45.5
	Не	6	54.5
Малък /дилатирани странични клончета/	Да	3	27.3
	Не	8	72.7
Заключение			
Съответства на ХП	1Голям А+≥3Малки/1А+1В/ 2А	5	45.5
Предполага ХП	1А+<3Малки/ 1В+≥3Малки/≥5Малки	1	9.1
Неопределен като ХП	3-4 Малки/1В+<3Малки	1	9.1
Норма	≤2 Малки	4	36.4

5.1.5 Разпределение на пациентите спрямо проведено лечение

На базата на находките от образните и лабораторни изследвания, клиниката и преценката на лекуващия екип, при пациентите от група А е проведено следното лечение:

- Консервативна терапия с редовно проследяване: 4 пациента
- Трансмурален дренаж на течни колекции под ендосонографски контрол: 4 пациента (***Приложение, фиг. 38***)
- Перкутанен дренаж на течни колекции под ехографски контрол: 3 пациента
- Последващо оперативно лечение: 2 пациента след дренаж (холецистектомия; персистираща “gastric outlet” обструкция)

Следва да отбележим основното предимство на ендоскопския ултразвук при трансмуралния дренаж на панкреасните течни колекции – възможността за ясно визуализиране на кръвоносните съдове по съседство, декливно място на колекцията и съответното позициониране на иглата в реално време, при което се минимализира риска от усложнения и се осигурява спокойствие на оператора. При проведените в нашата група дренажни процедури под EUS-контрол (пункция с игла, въвеждане на водач и последващо поставяне на раличен брой pig-tail стентове с множество отвори, според размерите на колекцията) не са установени ранни или късни усложнения. По време на процедурата след въвеждане на стентовете, обикновено се отчита ендосонографски непосредствено намаление обема на колекцията, а ендоскопският образ дава информация за проходимостта на стента. Аспират от течната колекция винаги се изпраща за биохимично (средна концентрация на амилаза в пунктата на пациентите от групата 52467±20955 IU/ml),

цитологично и микробиологично изследване. Pig-tail дреновете са свалени ендоскопски след най-малко 4 седмици, при динамично проследяване.

5.2 Група В

Неопластични заболявания

5.2.1 Разпределение на пациентите с неопластични заболявания по пол, възраст, предразполагащи фактори и локализация на лезията

В групата с панкреасни неоплазми са включени 15 пациента на средна възраст 61.07±14.2г., като 60% от тях са от женски пол. (**табл. 52)**

Табл. 52 *Обща характеристика на пациентите с неопластични панкреасни заболявания*

Характеристика на групата			
		N	%
Пол	Мъже	6	40
	Жени	9	**60**
Водещ симптом	Болка	8	**53.3**
	Диспепсия	2	13.3
	Повръщане	1	6.7
	Диария	1	6.7
	Иктер	1	6.7
	Хипогликемия	2	13.3
Локализация на тумора в жлезата	Глава	6	40.0
	Тяло	6	40.0
	Опашка	2	13.3
	Proc. Uncinatus	1	6.7
Загуба на тегло	Да	12	**80**
	Не	3	20
Алкохол	Да	5	33.3
	Не	10	**66.7**
Жлъчно-каменна болест	Да	6	40
	Не	9	60
Фамилна анамнеза за неоплазми	Да	5	33.3
	Не	10	66.7

Както е видно от **таблица 52**, за разлика от пациентите с инфламаторни промени, тук има лек превес на пациентите от женски пол, като в 80% от случаите е налице загуба на тегло при диагнозата. Водещ симптом и в тази група остава абдоминалната болка, следвана от неясни диспептични оплаквания и хипогликемия (в тези случаи се касае за функциониращи невроендокринни тумори, виж по-долу). Неоплазмите са локализирани най-често в главата и тялото на панкреаса.

5.2.2 Разпределение на пациентите според находки от абдоминална ехография

При всички пациенти в групата е проведена абдоминална ехография. При двама от пациентите конвенционалният ултразвук не описва панкреасен тумор. Ангажирани лимфни възли са налице при 5 пациента, а асцит – при двама.(**табл. 53**)

Табл. 53 *Находки от конвенционална ехография при група В*

Абдоминална ехография			
		N	%
Абдоминална ехография /общо заключение/	Солиден тумор	9	60.0
	Кистичен тумор	4	26.7
	Нормална находка	2	13.3
Презумптивна диагноза	Карцином	9	60.0
	НЕТ	2	13.3
	SCA	1	6.7
	MCN	1	6.7
	Нормална находка	2	13.3
Фиброзни повлекла	Да	3	20.0
	Не	12	80.0
Калцификати	Да	1	6.7
	Не	14	93.3
Панкреасен канал	Дилатиран	5	33.3
	Нормален	8	53.3
	Недостъпен за оглед	2	13.3
Граници на тумора	Гладки	4	26.7
	Полициклични	7	46.7
	Размазани	2	13.3
	Не се описва тумор	2	13.3
Наличие на СПТ	Да	2	13.3
	Не	13	86.7
Лимфни възли	Да	5	33.3
	Не	10	66.7
Дилатиран жлъчен канал	Да	2	13.3
	Не	13	86.7
Ангажиране на съдови структури	Да	0	0.0
	Не	8	53.3
	Некатегорично заключение/Няма видимост	7	46.7

5.2.3 Разпределение на пациентите според находки от горна ендоскопия

За разлика от групата на инфламаторните заболявания, при група В ендоскопското изследване установява по-богата находка:

- При трима болни (20%) е налице компресия на стомашната стена в различна степен
- При 7 болни се описват промени в лигавицата, суспектни за инфилтративни промени (46.7%)
- При 1 болен стомашните гънки са изразено хипертрофични
- При 4 пациента (26.7%) – нормален ендоскопски образ на горен ГИТ

5.2.4 Разпределение на пациентите според находки от ендоскопски ултразвук

Находките от ендосонографското изследване при пациентите с неоплазми на панкреаса са описани подробно на **таблица 54**. Ендосонографското изследване дава по-подробна информация по отношение състоянието на кухия орган, през който се скенира. По отношение наличието на СПТ няма разминаване със заключенията от конвенционалния ултразвук, но ангажирани лимфни възли са описани при 53.3% от пациентите.

Табл. 54 *Ендосонографски находки при група В*

Ендоскопска ехография			
		N	%
Ендоскопска ехография /общо заключение/	Солиден тумор	10	66.7
	Кистичен тумор	4	26.7
	Норма /не се визуализира тумор/	1	6.7
Презумптивна EUS диагноза	Карцином	9	60.0
	НЕТ	2	13.3
	SCA	1	6.7
	MCN	2	13.3
	Не се визуализира тумор	1	6.7
Фиброзни повлекла	Да	3	20
	Не	12	80
Калцификати	Да	1	6.7
	Не	14	93.3
Панкреасен канал	Разширен	5	33.3
	Нормален	5	33.3
	Недостъпен за оглед	5	33.3
Граници на лезията	Гладки	4	26.7
	Полициклични	10	66.7
	Не се визуализира тумор	1	6.7
Ехогенност на лезията	Хипоехогенна	6	40.0
	Не се визуализира лезия	1	6.7
	Смесена	6	40.0
	Предимно анехогенна	2	13.3
Хомогенност на лезията	Хомогенна	3	20.0
	Хетерогенна	11	73.3
	Не се визуализра лезия	1	6.7
Наличие на зони на:	Некроза	4	26.7
	Киста/и	5	33.3
	Некрози+кисти	3	20.0
	Липсват	3	20.0

Наличие на СПТ	Да	2	13.3
	Не	13	86.7
Лимфни възли	Да	8	53.3
	Не	7	46.7
Дилатиран жлъчен канал	Да	2	13.3
	Не	13	86.7
Задебелена стена на кухия орган	Да	10	66.7
	Не	5	33.3
Загуба на слоистост на стената на кухия орган	Да	9	60.0
	Не	6	40.0
Ангажиране на съдови структури	Да	4	26.7
	Не	6	40.0
	Некатегорично заключение	5	33.3
EUS T стадий /Ca/	T1	0	0.0
	T2	0	0.0
	T3	2	20.0
	T4	8	80.0

5.2.5 Разпределение на пациентите спрямо находки от КТ

При общо 13 пациента от групата на неопластичните заболявания е проведена компютърна томография. На пръв поглед е учудващо наличието на 5 болни от групата при които КТ не е описва тумор, а такъв се визуализира с другите образни методи, но точно в тези случаи следва да се подчертае необходимостта от приложение на контраст и специфичен панкреасен протокол за изследване на жлезата. По-особени са случаите на невроендокринни тумори и в частност инсулиномите, които ще се обсъдят по-късно. (**табл. 55**)

Табл. 55 *Находки при група В от комютър-томографско изследване*

Компютърна томография			
		N	%
КТ /общо заключение/	Солиден тумор	5	33.3
	Хроничен панкреатит	1	6.7
	Кистичен тумор	3	20.0
	Псевдокиста	1	6.7
	Норма /не се визуализира тумор/	3	20.0
	Не е проведен КТ	2	13.3
Презумптивна КТ диагноза	Карцином	5	33.3
	НЕТ	1	6.7
	SCA	1	6.7
	MCN	1	6.7
	Не се визуализира тумор	5	33.3
	Не е проведен КТ	2	13.3
Наличие на СПТ	Да	1	6.7
	Не	12	80.0
	Не е проведен КТ	2	13.3
Наличие на ангажирани лимфни възли	Да	6	40.0
	Не	7	46.7
	Не е проведен КТ	2	13.3
Наличие на ангажирани съдови структури	Да	4	26.7
	Не	9	60.0
	Не е проведен КТ	2	13.3

5.2.7 Средни размери на панкреасните лезии

На **табл. 56** са представени средните размери на панкреасните неоплазми, описани ендоскопски (отразен е размера на патологично променения участък), ендосонографски и с КТ. Където е отбелязан размер 0 mm, не е установен тумор.

Табл. 56 *Средни размери на панкреасните неоплазми, определени с ФГС, EUS и КТ*

Среден размер на панкреасните лезии					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ФГС размер mm	15	0	55	30.33	23.865
EUS размер mm	15	0	65	41.20	18.978
КТ размер mm	13	0	60	30.00	23.069

5.2.8 Сравнение между EUS и КТ по отношение откриването на лимфни възли и свободно подвижна течност

По отношение откриването на ангажирани лимфни възли при неопластични заболявания на панкреаса, в 83.3% от случаите с описани при КТ л.в., такива се описват и при ендосонографското изследване. Т.е. EUS е сравним с КТ при коефициент на съгласуваност kappa=0.690, p=0.013, а по отношение дететекцията на асцит - при същия коефициент на съгласуваност p=0.015.

5.2.9 Особени случаи – невроендокринни тумори на панкреаса

В нашата група са установени само трима пациенти с невроендокринни тумори, всички от функциониращ тип /F-pNET/ - двама болни с инсулином на панкреаса и един с гастрином. Клиничната изява, образните и лабораторни находки са отразени подробно на **табл. 57**.

Табл. 57 *Разпределение на пациентите с панкреасни НЕТ*

Панкреасни невроендокринни тумори /F-pNET/				
		Пациент 1	**Пациент 2**	**Пациент 3**
Вид тумор		инсулином	инсулином	гастрином
Пол		м	ж	ж
Възраст		67	38	43
Водещ симптом		хипогликемии	тежки хипогликемии до кома	диария
Промяна в теглото		повишено	повишено	намалено
Локализация на лезията в панкреаса		Proc. uncinatus	глава/тяло	тяло
Размери mm		13	16	12
Лаборатория (повишени стойности)		инсулин	инсулин	Гастрин/хромогранин
Абдоминална ехография	**Описва тумор**	**не**	**не**	**да**
	Брой лезии	0	0	1
	Ехогенност	-	-	хипо
	Хомогенност	-	-	да
	Граници	-	-	гладки
	Лимфни възли	не	не	не
	Асцит	не	не	не
ФГС	**ГЕРБ**	не	да	да
	Стомашни ерозии	не	не	да
	Язви	не	не	да
	Задебелени стомашни гънки	не	не	силно изразено
	Други	не	не	не
КТ /контрастно усилване/	**Описва тумор**	**не**	**не**	**да**
	Брой лезии	0	0	1
	Вид	-	-	хиперваскуларен
	Лимфни възли	не	не	да
	Асцит	не	не	не
MRI /нативен/	**Описва тумор**	**не**	**не**	**да**
	Брой лезии	0	0	1
	Вид	-	-	хиперваскуларен
	Лимфни възли	не	не	не
	Асцит	не	не	не
MRI /контрастно усилване/	**Описва тумор**	**да**	**да**	**Не е проведен**
	Брой лезии	1	1	-

	Вид	хомогенно усилване в арт. фаза	пръстеновидно усилване в артер. фаза	-
	Лимфни възли	не	не	-
	Асцит	не	не	-
SPECT/CT ***/99m-Tc-Tektrotyd/***	**Фиксация в тумор**	**Не**	**Да /слаба/**	**Да /силна/**
EUS	**Описва тумор**	**да**	**да**	**не***
	Брой лезии	1	3	0
	Ехогенност	хипо	хипо	-
	Хомогенност	да	да	-
	Васкуларизация	хипер	хипер	-
	Граници	гладки	гладки	-
	Катиращ рим	да	да	-
	Лимфни възли	не	не	да
	Асцит	не	не	не
	Забележка: тялото на панкреаса е недостъпно за оглед, поради хипертрофичните стомашни гънки, които затрудняват маневрирането с линеарния трансдюсер			

Можем описателно да обобщим, че при нашите пациенти с инсулином конвенционалната абдоминална ехография, компютърната томография и нативен ЯМР са били неинформативни. SPECT/CT показва слаба фиксация само при единия пациент с по-голяма лезия, но това не е неочаквано, поради слабата експресия на рецептори при този вид тумори. В случая диагностични са ендоскопската ехография и контрастно-усиленият ЯМР, като EUS е с предимство по отношение васкуларизацията и броя на туморите (потвърден интраоперативно).

При пациентката с гастрином стандартните образни изследвания са информативни, като при този конкретен случай ползата от EUS не може реално да бъде оценена – изразената хипертрофия на стомашните гънки технически не позволява пълноценен оглед на жлезата с наличния трансдюсер.

В заключение, ще отбележим, че различните образни методи се допълват взаимно по отношение диагностиката на невроендокринните тумори на панкреаса, имайки предвид тяхната хетерогенност и разнообразен клиничен ход.

VI. ИЗВОДИ

1. Разпределението на пациентите, индицирани за ендосонографско изследване, е сравнимо с данните от световната литература. Водеща е стомашната локализация, като от мукозните лезии на първо място е стомашният карцином, а от субмукозните – стромалните тумори.
2. Ендосонографските белези загуба на слоистост на стената, наличие на увеличени лимфни възли и такива, отговарящи на критериите за вторична дисеминация, както и наличието на асцит, са независими предиктори за малигнена диагноза.
3. Ендоехографското Т-стадиране на стомашния карцином е сравнимо с интраоперативното при пациенти в стадий над Т1.
4. Ендоскопският ултразвук превъзхожда абдоминалната ехография и КТ при откриването на ангажирани лимфни възли и малки количества СПТ при пациенти със стомашна патология. При болестите на панкреаса EUS е сравним с КТ по тези показатели.
5. EUS превъзхожда ендоскопията и е сравним с компютъртомографското изследване по отношение определянето на размерите на субмукозните тумори.
6. Ендосонографската оценка на малигнения риск при стромалните тумори е сравнима с хистологичната рискова стратификация.

VII. ОБСЪЖДАНЕ

Историята твърди, че разработването на методиката и апаратурата за ендоскопска ехография е било финансово бреме за фирмата, която я въвежда повече от десетилетие. Но на въпроса защо се инвестират толкова средства, време и усилия за развитието на EUS при несигурни тогава шансове за успех, един от директорите на тази компания казва: „Защото лекарите го искат”. Години по-късно, поглеждайки назад и към нашия опит с ендоскопския ултразвук, бихме добавили и „защото имат нужда от него”.

Ендоскопската ехография (EUS) с флексибилни инструменти се развива бързо след началото на 80-те години на XX-ти век и към момента се приема за незаменима методика както в гастроентерологията, така и в други области на медицината. Като сравнително ново за страната ни образно изследване, съчетаващо две отделни различни образни методики, ендоскопският ултразвук все по-сигурно затвърждава своето място в ерата на бързо развиващата се медицинска наука и постепенно се превръща в рутинно, макар и високо специализирано изследване, изискващо специфична високо-технологична апаратура и консумативи, и най-вече опитност и добре обучен екип с най-високо ниво на компетентност. Клиничната полза на ендоскопската ехография при различните заболявания на горния ГИТ е безспорна и сравнима с другите по-широко използвани диагностични методи, като в някои аспекти дори ги превъзхожда. Акцентирахме най-вече на малигнените заболявания и субмукозните тумори поради техния ход, както и поради факта че именно при тях най-често са

налице пропуски в предоперативното стадиране/диагностициране. Настоящият дисертационен труд разглежда за първи път в страната група болни със заболявания на различни отдели от горния ГИТ, оценени ендосонографски. EUS има своята главна роля при стадирането на гастроинтестиналните тумори, и е метод на избор за определяне произхода и вида на субмукозните лезии, индициран е за стадиране на малигнени тумори при пациенти без далечни метастази, както и за диагностициране на неясни находки.

Конвенционалният ендоскопски ултразвук може да осигури адекватна оценка на интралуминални и екстрамурални езофагеални варици, които не са видими ендоскопски. Ехоендоскопското Doppler сонографско изследване все повече навлиза в практиката като метод за оценка на езофагогастралните варици и преценка за ендоскопското им лечение. Ако диагнозата на вариците не е поставена при конвенционална ендоскопия, с EUS те се дефинират чрез проследяване на техния ход, компресибилност и демонстрацията на екстрамурални колатерали.

Изследването е особено полезно при оценката на субмукозни езофагеални лезии и импресии на стената на хранопровода. Ендоскопската ехография има висока чувствителност и специфичност по отношение N-стадирането на езофагеалния рак.

Индикациите за ендосонографско изследване и оценка на стомаха са принципно сходни с тези при находки в хранопровода. Поради вариабилната позиция на стомаха и следователно на EUS-апарата, чувствителността и специфичността на метода при стомашните лезии са общо по-ниски. Както бе нееднократно посочено, основното предимство на EUS е възможността за диференциране на слоевете на

стената на кухите коремни органи (стратификация), в случая на горния етаж на ГИТ. По отношение на стомашната стена наличието на предиктор „загуба на слоистост на стената" според нашите данни увеличава шанса за диагноза Са 74,10 пъти. Ролята на EUS при стомашни язви е безспорна при клинични и образни суспекции за малигненост и неинформативност на взетите множество биопсии**.** Конвенционалният ендоскопски ултразвук най-често се използва при по-големи лезии, суспектни за напреднал рак, докато при малките и плоски лезии много по-информативни са минисондите. Клиничната значимост на EUS зависи от това дали предоперативната оценка на тумора ще промени избора на терапевтична процедура. Предоперативното ендосонографско Т-стадиране при карцином на стомаха е надежден диагностичен метод. При пациентите с проведен КТ средният размер на туморите е значително по-голям, но сравним с този, определен чрез EUS при същите пациенти. Ако приемем компютърната томография за „златен стандарт" по отношение определяне на размера на тумора, то и ендоскопският ултразвук е сходен с него. При сравнение с другите образни диагностични модалности, EUS превъзхожда CT и MRI при Т-стадирането на стомашния рак. По отношение на точността, EUS и CT по-скоро се допълват, отколкото да си съперничат – EUS е водещ при оценка дълбочината на туморна инвазия, а CT или MRI са избор при диагнозата на далечни метастази и засегнати отдалечени лимфни възли**.** Важна е високата разделителна способност на ендоскопския ултразвук и възможността за подробна оценка морфологията на л.в. и акуратно измерване, в сравнение с конвенционалната ехография.

Всички пациенти с ендосонографски установен асцит в контекста на неоплазма в нашата група са с малигнена диагноза. Ендоскопският ултразвук превъзхожда конвенционалната абдоминална ехография по отношение установяването на малки количества СПТ в абдомена, като наличието на асцитна течност също е предиктор за малигненост.

Особено важна е ролята на EUS в диференцирането на субмукозните лезии и външната компресия на стената на ГИТ. Ендоскопският ултразвук е достоверен, атрактивен, неинвазивен метод за разграничаване между субепителни тумори и импресии на стената на изследвания кух орган от външни структури/лезии. Една от основните индикации за ендоскопска сонография е изследването на възможни субепителни тумори и тяхната диференциална диагноза, класификация и проследяване. Проучванията показват, че EUS-определеният размер на субепителните тумори е сравним с хирургично отстранените резектати, с изключение на големите тумори, които се простират извън сонографската дълбочина на проникване. EUS показва значително превъзходство в диагнозата на такива лезии и затова следва да бъде метод на първи избор. Ендосонографските белези, описани при субмукозните тумори, са много повече и дават значително по-подробна информация за характера на лезиите. Едни и същи ендосонографски белези обаче, може да са налице при различни видове субмукозни лезии, както и да ги има или да липсват при тумори от един и същи вид. Информацията, която дава EUS за слоя на произход, вътрешната структура и размери на лезиите е незаменима по отношение дефиниране на вида им и определяне на адекватното терапевтично поведение. Диагнозата панкреасна хетеротопия може да се постави ендосонографски с голямо ниво на сигурност, като при 100% от

пациентите в групата, при които с EUS е поставена диагноза ектопичен панкреас, последната се потвърждава.

Основно предимство на ендоскопския ултразвук е възможността за идентификация на потенциално малигнените стромални тумори - белези на тумора, асоциирани с малигнено поведение**.** При оценката на малигнения потенциал на туморите в нашата група ние сме взели предвид размерите на лезията, наличието на кисти и некрози във вътрешността, хетерогенността на структурата и неравността във външния ръб на лезиите. На базата на тези EUS критерии всички лезии са индицирани като суспектни или не за малигнено поведение. Ако един стромален тумор бъде определен чрез EUS като потенциално малигнен (базирано на посочените критерии), то най-вероятно е той да попадне в средна или висока рискова група. Това отново подчертава ползата от ендосонографската оценка на стромалните тумори в клиничния алгоритъм и лечението на болните. Имунохистохимичното изследване, разбира се, също е неделима част от диагностиката и окончателното диференциране на субмукозните лезии.

При диагностициране на гастро-интестинални лимфоми, са необходими различни изследвания, които да оценят разпространението на болестта, т.е. тя да се стадира, като сред тях ендоскопският ултразвук, конвенционалната ехография и компютърната томография са задължителни**.** В днешно време, когато са актуални консервативните терапевтични стратегии, ендосонографията тепърва ще затвърждава своето място като метод за оценка на отговора към химио- и лъчетерапия. Ендоскопският ултразвук може доказано да установи регресията на лимфом след успешна ерадикация на H. pylori.

Особено място при EUS в дуоденума има оценката на болестите на papilla Vateri, билиопанкреасното дърво и панкреаса.

Ендоскопският ултразвук към момента вече се превръща в неразделна част от диагностиката на панкреасната патология. Още повече, с напредването на технологията, EUS все повече навлиза и като терапевтична модалност в клиничната практика. Ендосонографията има своето място при оценката на пациенти с рекурентен остър панкреатит, особено при необходимост от изключване на микролитиаза, структурни аномалии като кистични и солидни панкреасни неоплазми с обструкция на панкреасния канал, стриктури на канала, pancreas annulare и pancreas divisum.

EUS е често използван и чувствителен метод за оценка на промените при ХП, особено когато рутинните неивазивни образни методи не са показали ясни белези на хроничен панкреатит. Ендоскопското ултразвуково изследване при хроничен панкреатит дава по-детайлизирана информация относно промените в паренхима и каналите на жлезата, в сравнение с конвенционалната ехография, особено когато промените са начални. Следва да отбележим основното предимство на ендоскопския ултразвук при трансмуралния дренаж на панкреасните течни колекции – възможността за ясно визуализиране на кръвоносните съдове по съседство, съответното позициониране на иглата в реално време, при което се минимализира риска от усложнения.

Общата сензитивност на ендоскопския ултразвук за панкреасни тумори е много висока и не намалява сигнификантно при малките лезии (за разлика от други методики като КТ и ЯМР). Формации с размер 3-4 mm се долавят с ендоскопския ултразвук и могат да бъдат

биопсирани под директен визуален контрол, но е възможно да бъдат неглижирани големи дифузно инфилтративни процеси, интерпретирани като хроничен панкреатит.

След диагностициране на тумора и евентуално цитологично/хистологично потвърждение, основна е ролята на образните изследвания да идентифицират с висока точност кои пациенти да бъдат насочени към куративна оперативна интервенция и кои са с локално авансирал процес или метастатичен панкреасен рак, неподлежащ на оперативно лечение, т.е. да стадират заболяването по TNM класификацията. EUS се е доказал като метод с висока чувствителност и специфичност в определяне резектабилността и е най-малкото сравним с висококачествен спирален КТ. Всяка от венозните структури, които е възможно да са засегнати от панкреасен карцином, може да бъде оценена с EUS. Редица потенциални сонографски находки имат отношение към връзката между тумора и прилежащите съдови структури (контакт, облитерация, интралуминален растеж), като всяка от тях в различна степен се отнася към резектабилността на тумора.

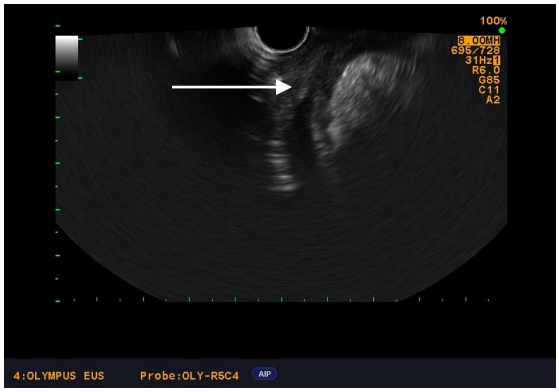
EUS е високо чувствителен метод за доказване на невроендокринни тумори в панкреаса и в някои проучвания значително превъзхожда SRS, особено при инсулиномите. EUS при пациенти с MEN I може да визуализира PNETs, недоловими с другите образни методики и това го прави особено полезен при проследяване размерите на малки лезии, които не се резецират рутинно. Цитологично потвърждение по-рядко е необходимо при функциониращ PNET, но EUS-FNA е от изключителна полза при диференцирането на NF-PNET от друг вид панкреасен тумор. При ендосонографската оценка на

PNETs трябва да се има предвид дали туморът е спорадичен или в рамките на генетичен синдром, тъй като това има отношение към мултифокалността на лезиите, характерната локализация и възможността да са засегнати и други органи, които също може да се оценят с EUS.

Кистичните лезии на панкреаса най-общо се разделят на ненеопластични и неопластични. При тази панкреасна патология EUS изследването има своето важно място в диференциално-диагностичен аспект и преценка относно необходимостта от последващ активен терапевтичен подход или динамично проследяване във времето. Цитологичното изследване на пунктат от тези лезии чрез EUS-FNA, заедно с нивата на амилаза и липаза, карциноембрионален антиген (CEA) и CA 19-9 в пунктата са от съществено значение при тази панкреасна патология.

VIII. Приложение

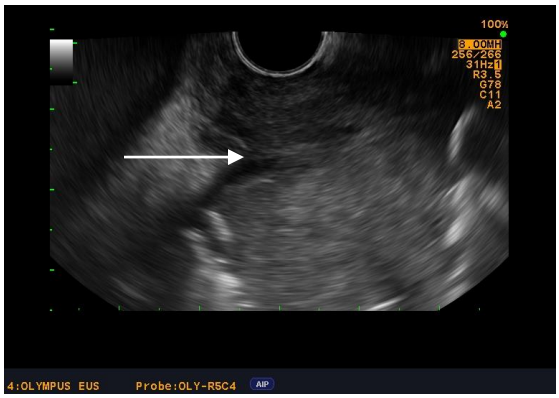
Болести на хранопоровода



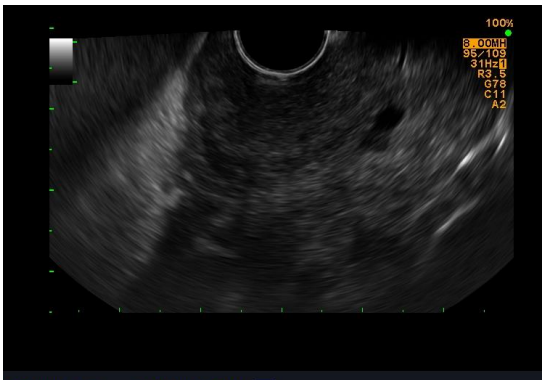
Фиг. 1a *69 г. мъж с карцином на дистален езофаг/кардия. Задебелена стена със заличен слоист строеж*



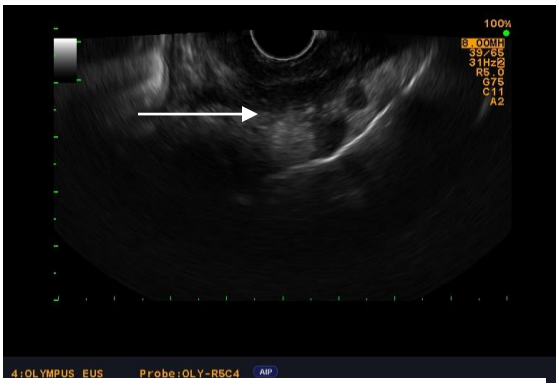
Фиг. 1b *Същата неоплазма с ангажирани лимфни възли; няма данни за инфилтрация по съседство, T3N1Mx*



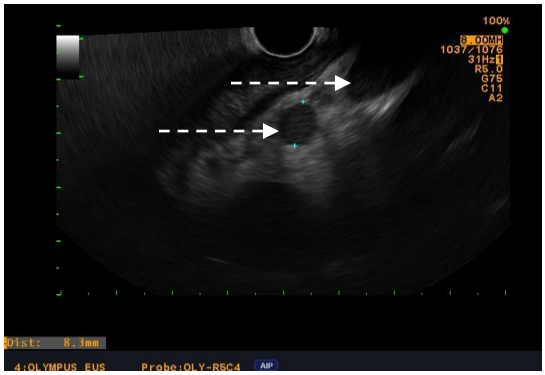
Фиг. 2a *50 г. жена с масивна компресия и инфилтрация на задна езофагеална стена от пакет л.в. при белодробен Ca*



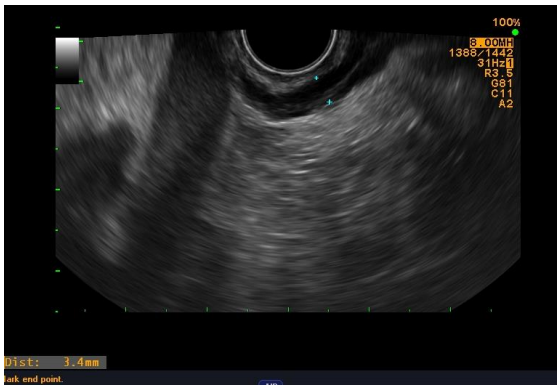
Фиг. 2b *Същата лезия в различен срез. Хранопроводът е със съустие 4 mm при невъзможност за прием на храна и течности – ендоскопско стентиране*



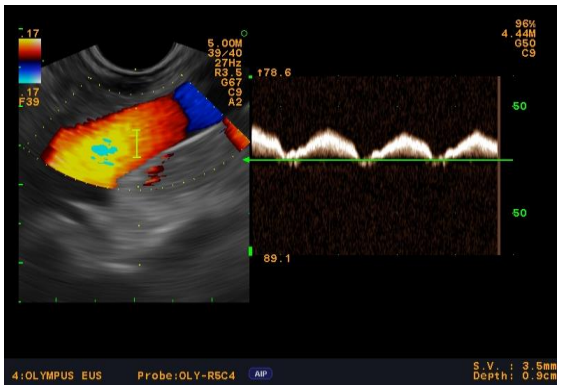
Фиг. 3a *63 г. мъж, стенозираща формация в дистална трета на хранопровода, добре диференциран папиларен аденоCa. Суспекции за инфилтрация по съседство- T4*



Фиг. 3b *Същата лезия с ангажирани л.в. От КТ и контрастна ехография – данни за чернодробни метастази. Ендоскопско стентиране 10 cm/24 mm*

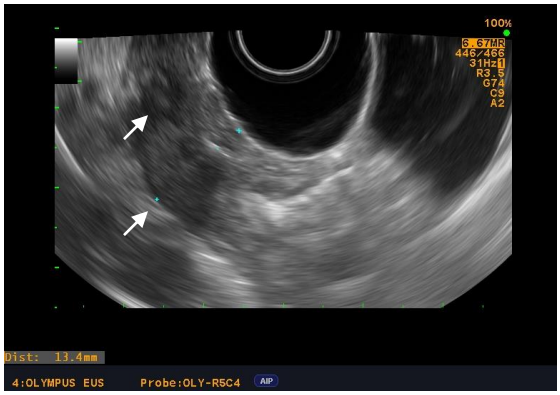


Фиг. 4 *75 г. мъж, дисфагия за течни и твърди храни с давност от 2 г. Рентгенови и ендоскопски данни за ахалазия. EUS: лекостепенно задебеление на мускулния слой при запазен слоист строеж. Няма данни за суспектни л.в.*

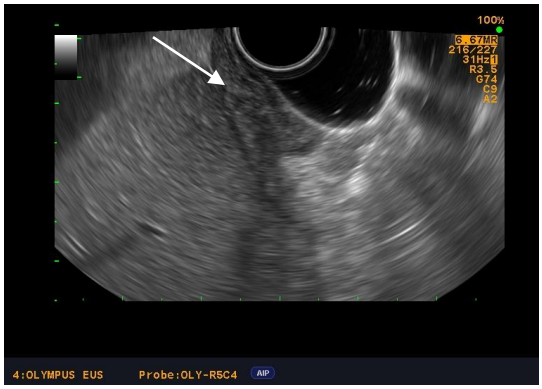


Фиг. 5 *59 г. мъж с персистиращо гадене. Ендоскопски на 27 cm от съзъбието – лекостепенна пулсираща компресия на стената. EUS потвърждава, че в съседство е торакалната аорта с нормален кръвоток. Нормална езофагеална стена*

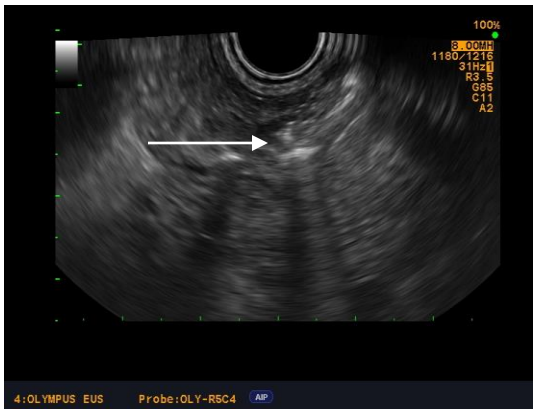
Болести на стомаха



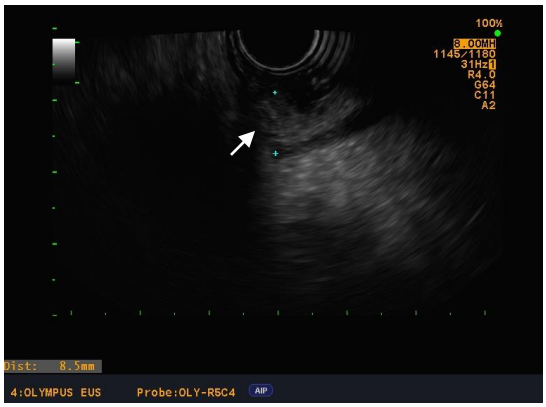
Фиг. 6a *20 г. мъж, новооткрита Болест на Crohn. Конвенционалната ехография насочва с образ на сходни промени в илеум, колон и стомах. ФГС – дълбоки линеарни язви, заобиколени от полипоидни зони на паважност, хистология IBD. A2L3-L4B1*



Фиг. 6b *Същият пациент – трансмурални промени в задебелената до 15 mm стомашна стена - заличени хипоехогенни слоеве, единични л.в. по съседство, овални хиперехогенни зони във вътрешността и язвеното дъно, но без типичен образ на инфилтрация в дълбочина*



Фиг. 7 *56 г. мъж, операция по Bilroth II преди 15 г. по повод рецидивиращо кървене от дуоденална язва. Ендоскопски и ендосонографски данни за анастомозит. Запазен слоист строеж, вижда се подлежаща тънкочревна бримка с газово съдържимо (стрелка)*



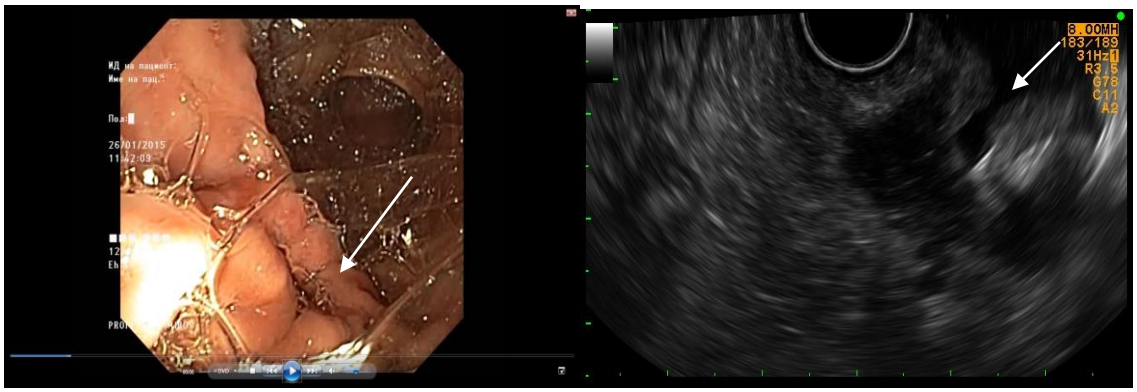
Фиг. 8 *73 г. жена, лекостепенно задебеление на мукозата в съседство с плитка язва. Съхранен мускулен слой. Хистология – хиперплазиогенен полип*



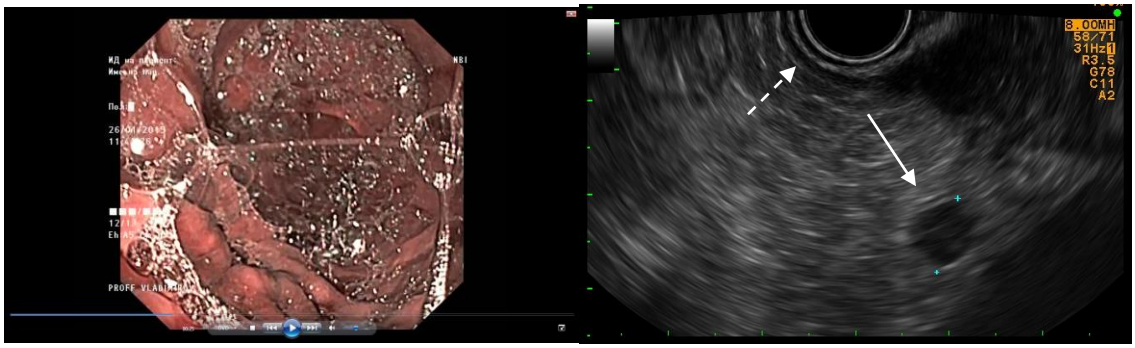
Фиг. 9a *81 г. мъж с дифузно инфилтративен мукоцелуларен Ca. Дифузно задебелена стена (25 mm) със загуба на слоистост и задебелен мускулен слой (стрелка). Двукратно негативни ендоскопски щипкови биопсии*



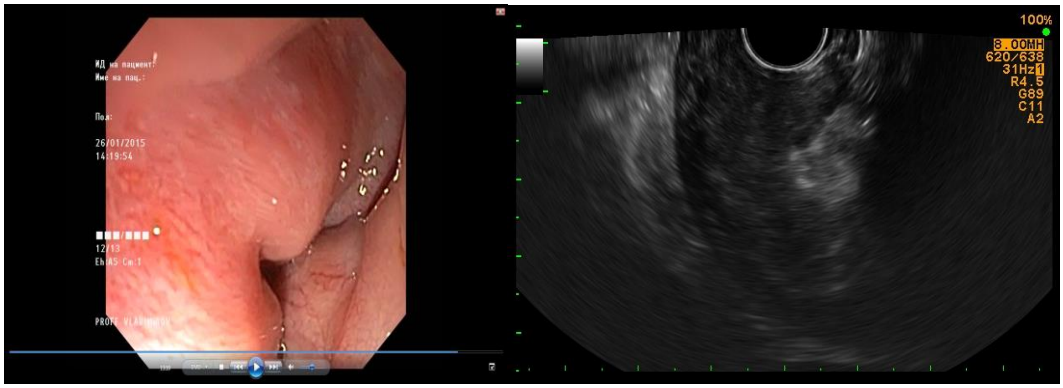
Фиг. 9b *Същата неоплазма в различен срез – полициклична хетерогенна лезия със зони на некроза. Единичен лимфен възел по съседство*



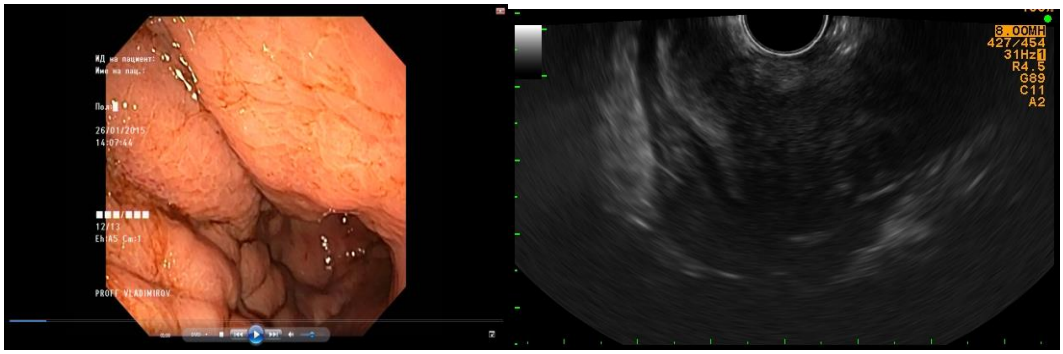
Фиг. 10a *63 г. Пациентка със суспектна дълбока язвена лезия в стомашен корпус и множество чернодробни метастази. Вдясно ендосонографски образ на лезията – кратерът преминава в солидна неоплазма в дълбочина (стрелка)*



Фиг. 10b *Същата язва в режим NBI в ляво. В дясно – типичен образ на вторично дисеминиран л.в. (стрелка) и преминаване към нормална стомашна стена в съседство с тумора (пунктирана стрелка). Двукратно негативни щипкови биопсии. Хистологична верификация от перкутанна биопсия на чернодробна метастаза - добре диференциран G1 инестинален тип аденокарцином, HER2/-/отр.*



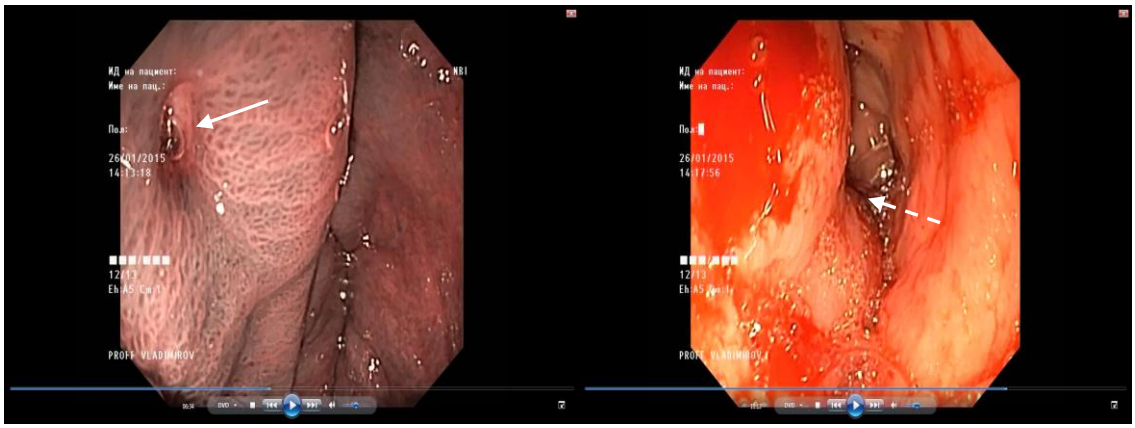
Фиг. 11a *74 г. жена, с повръщане и редукция на тегло. В друго лечебно заведение установен „субмукозен тумор в антрум" с разязвяване. При ФГС – промените започват още в хранопровод и кардия при сравнително интактна лигавица (вляво). EUS в зоната показва дифузна хипоехогенна инфилтрация при заличен слоист строеж*



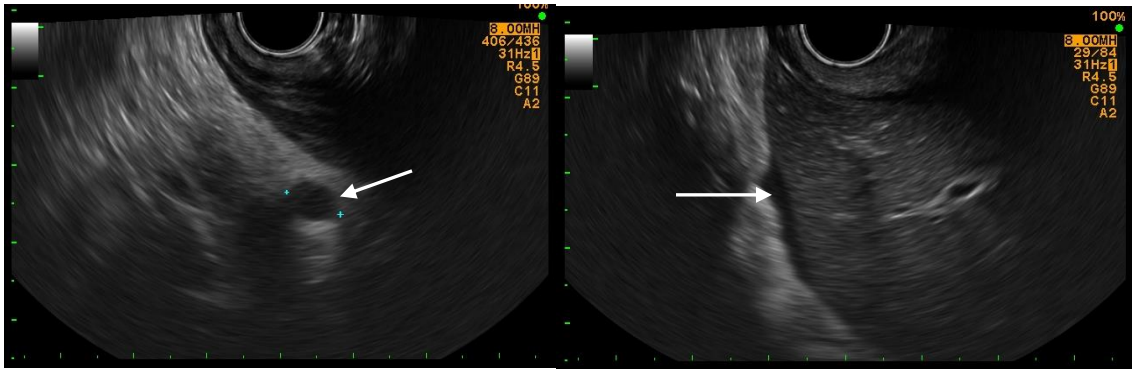
Фиг. 11b *Вляво – корпус с деформиран лумен и липсваща перисталтика, задебелени гънки, плътни и кървящи при допир. Вдясно – EUS данни за тотална инфилтрация в тази зона*



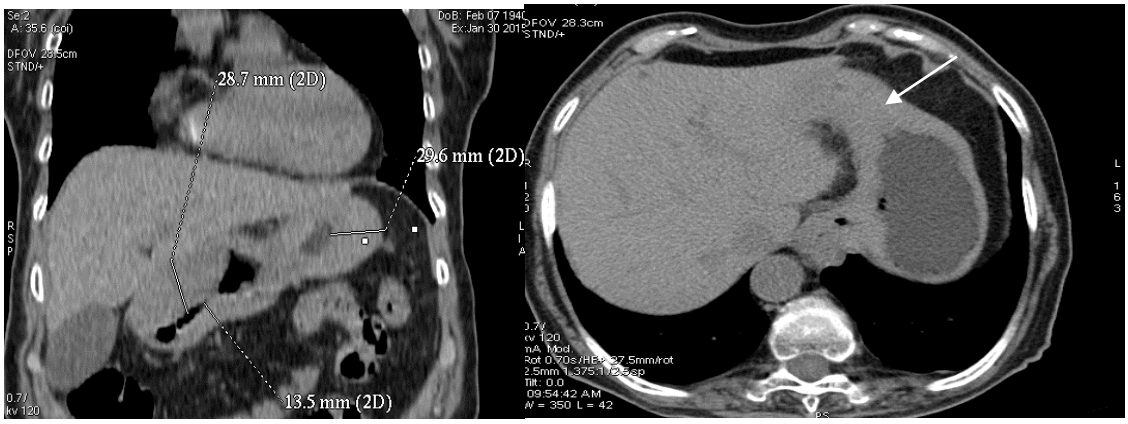
Фиг. 11c *Антрална зона при същата пациентка - овална субмукозна формация, припокриваща пилора (продължение на една от гънките) с разязвяване. Вляво – EUS образ хетерогенна, хипоехогенна формация със зони на некроза, сравнително гладки очертания при заличен слоист строеж на стената в тази зона и маркантно задебелен мускулен слой*



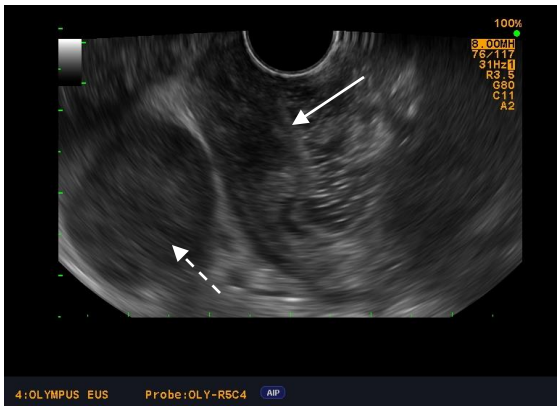
Фиг. 11d *Ендоскопски образ на ангажирания антрум – вляв, NBI – централно разязвяване (стрелка); вдясно – обилен сангвис след многократни биопсии. Пилорът е припокрит от формацията дистално (пунктирана стрелка)*



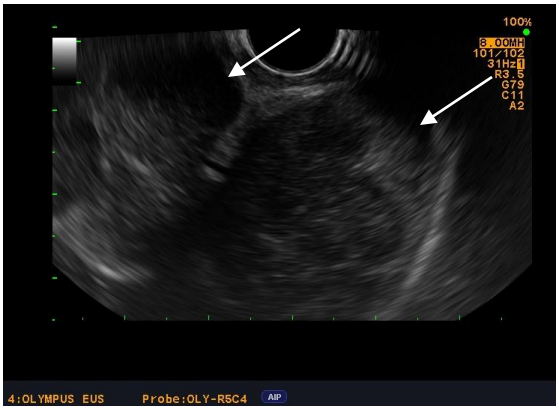
Фиг. 11e *Перигастрални лимфни възли (вляво) и оскъдно количество свободна течност перихепатално (вдясно). В скенирания участък от хепара ендосонографски не се установяват категорично секундерни лезии*



Фиг. 11f *КТ образ: Стомашната стена на места е с дебелина над 30 mm. Допълнителна находка – чернодробни метастази. Дифузно-инфилтративен мукоцелуларен карцином.*



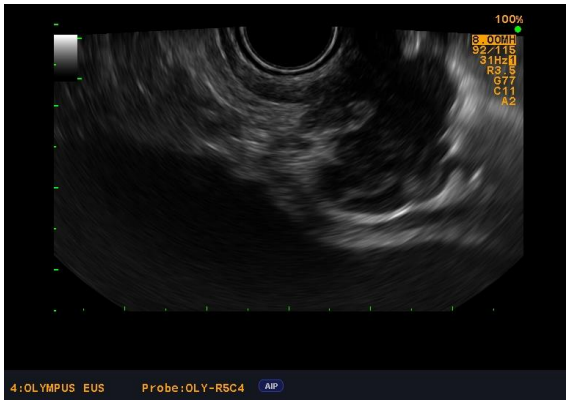
Фиг. 12a *Дифузен едроклетъчен В-кл. лимфом с ангажиране на стомаха, T3N3Mx. Размазана хипоехогенна стена (стрелка), ангажирани л.в. по съседство със сходна ехогенност (пунктирана стрелка)*



Фиг. 12b *Множество масивни пакети л.в. в медиастинум, паратрахеално и около трункус целиакус (стрелки). ФГС - неравна полипоидна хиперемирана лигавица, множество разнокалибрени дълбоки неправилни язви със силно оточни ръбове*



Фиг. 13a *51 г., жена. ФГС - полипоидна формация с разязвени участъци, между които се вижда хиперемирана гранулирана мукоза. Лезията е с хрущялна плътност, кърви при допир – с размери около 4 cm. EUS – хипоехогенна лезия с известна нодуларност във вътрешността (стрелка)*

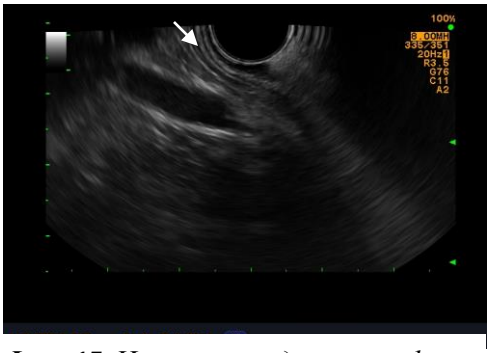


Фиг. 13b *Лезията в друг срез – интензивно хипоехогенна, леко размазване при преминаване в интактна стена. Не се скенират л.в. по съседство.T3N0Mx.*
Едроклетъчен лимфом на стомаха - CD20(+); EMA,CD 3,CD43 и BCL 10(-); T3N0M0

Болести на дуоденума

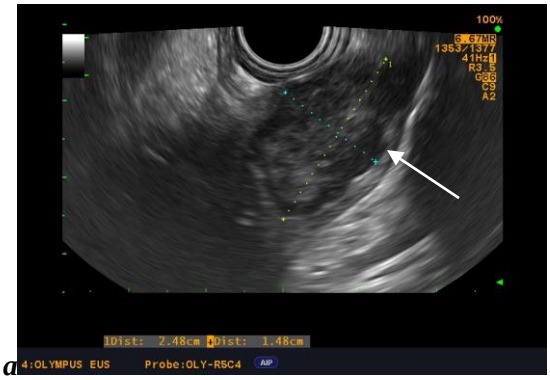


Фиг. 14 *Склерозирала папила в устието на дуоденален дивертикул. Папилосфинктеротомия 12 mm*

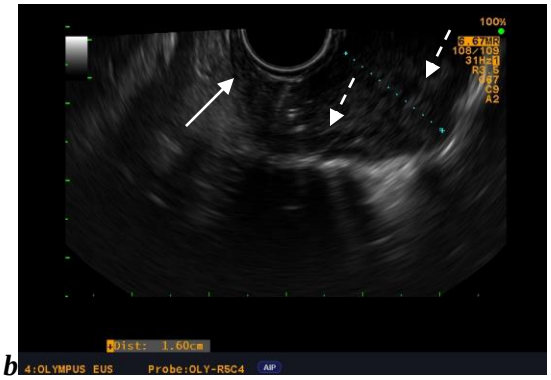


Фиг. 15 *Нормален ендосонографски образ на дуоденалната стена*

Субмукозни тумори

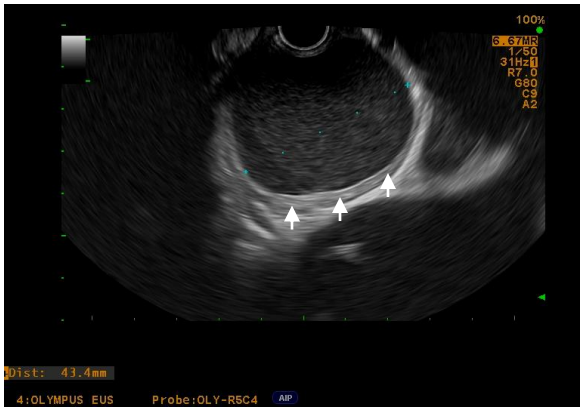


a



b

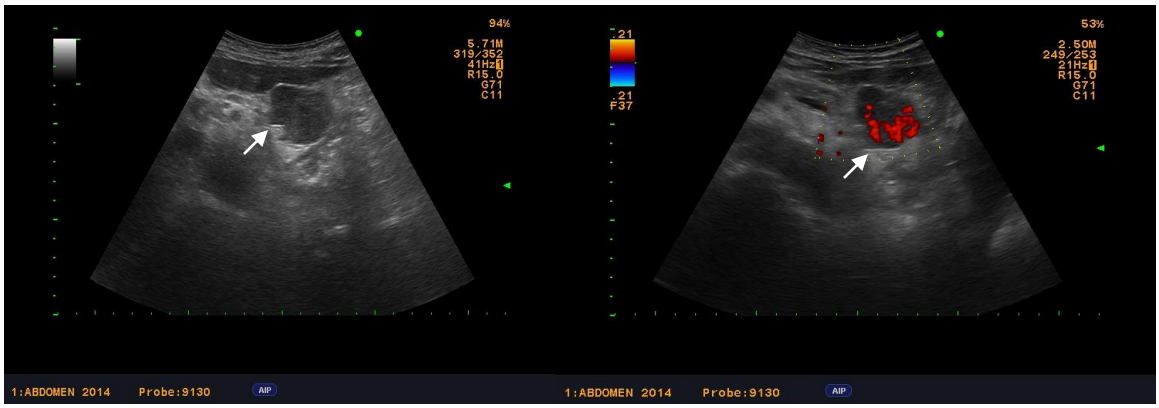
Фиг. 16 a, b *42 г., мъж с диспепсия. ФГС – компресия на лумена на хранопровода на 30 cm от съзъбието. EUS – овална хетерогенна хипоехогенна туморна формация с полициклични ръбове и р-р 30 mm* ***(a)****. Лезията изхожда от мускулния слой на стената (стрелка), с неправилни хипоехогенни некротични зони във вътрешността* ***(b)****. GIST на хранопровода с висок малигнен риск, вретеновидно-клетъчен вариант, mitosis count <10/50 HPF.*



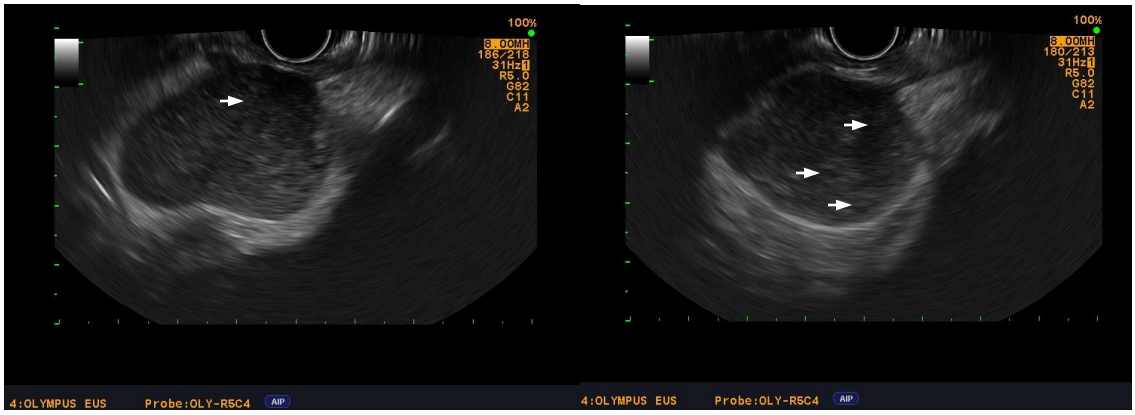
Фиг. 17 *63 г. жена с дисфагия. ФГС – субмукозен тумор в дистална трета на хранопровода, с еластична консистенция и интактна мукоза. EUS – интензивно хипоехогенна хомогенна структура, изхожда от мускулния слой на стената, с гладки външни очертания и вид на капсулирана, 40 mm. Няма ангажирани л.в. по съседство.*
Лейомиом на хранопровода – оперативно лечение



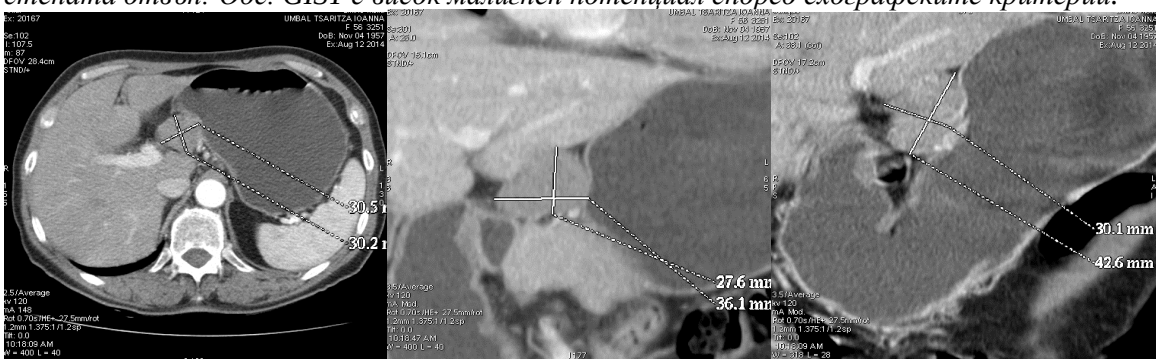
Фиг. 18 *67 г. мъж с дисфагия. ФГС – в средна трета на хранопровода лобулиран субмукозен тумор с инекция на лигавицата. EUS – туморна формация с р-р 50 mm, хетерогенна структура, изхожда от мускулния слой на стената, с вид на капсулиран с нарушена цялост на „капсулата" на места. EUS суспектира малигнен GIST, траен хистологичен препарат – лейомиосарком – хранопроводът е казуистична локализация*



Фиг. 18а *56 г. жена, безсимптомна. Случайна находка при абдоминална ехография – хипоехогенна туморна формация в епигастриума с р-р 35 mm, в някои проекции изглежда свързана със стомаха, добре кръвоснабдена. Не се скенират увеличени лимфни възли по съседство.*



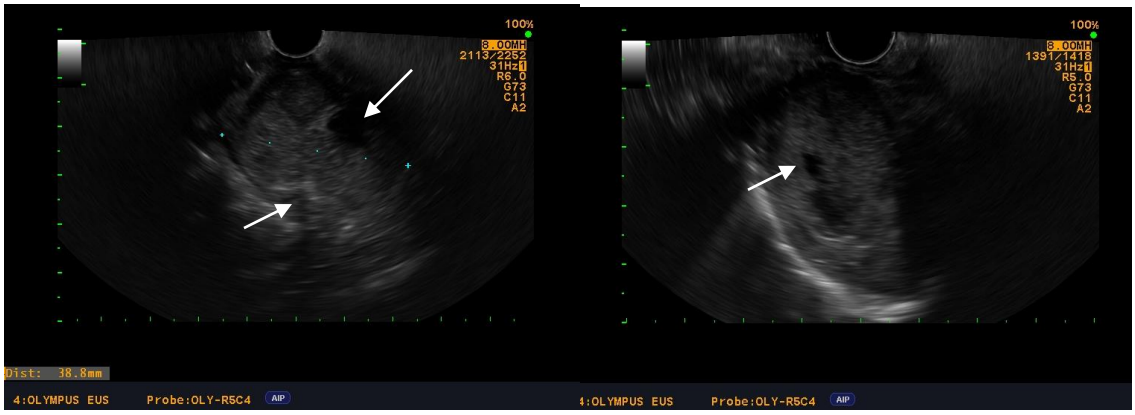
Фиг. 18b *ФГС – в корпус по малка кривина към задна стена «избутване отвън» при интактна надлежаща мукоза. EUS - в описаната зона се скенира хипоехогенна хетерогенна формация с неправилна овална форма и р-р до 35 mm, добре кръвоснабдена и отграничена от околните структури. Във вътрешността на тумора се виждат няколко хипо- до аехогенни зони с р-р до 5 mm (стрелки). Формацията изхожда от мускулния слой на стомашната стена на ограничена площ, като в по-голямата си част се опира в стената отвън. Обс. GIST с висок малигнен потенциал според ехографските критерии.*



Фиг. 18c *КТ с контрастно усилване - по малката кривина на стомаха, под левия чернодробен дял и над главата на панкреаса - окръглена мекотъканна формация с екзолуменен растеж. Аксиалните и размери са 35x30 mm, а горно-долният и диаметър достига 43 mm. Хетерогенно кръвоснабдена е в артериална фаза при плътност от 65HE, като контрастното усилване прогресира в порто-венозна /80HE/ и паренхимна /95HE/ фази. Лезията не инфилтрира околните органи, като не се установяват сигнификантно уголемени регионални лимфни възли.*



Фиг. 18d *Лапаротомия - Ту формация, изхождаща от стомашната стена с локализация в малкото було; Частична стомашна резекция. Гефрир и траен препарат – GIST, вретеновидно-клетъчен вариант, CD117/+/, mitosis count <5/50 HPF*

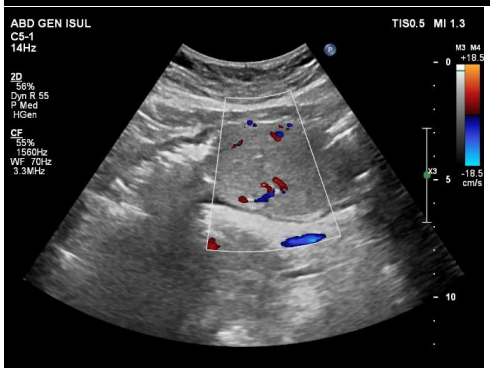


Фиг. 19a *29 г. жена, хоспитализирана по спешност с мелена и колапс. От ФГС - полипоидна формация в корпуса на стомаха със субмукозен характер и кървене от язвеноподобен източник на "върха" - Ф II b. EUS - хетерогенна хипоехогенна зона с размер 3.5x4.5 cm, изхождаща от собствения мускулен слой на стената. Зоната е с полициклична форма и аехогенни участъци във вътрешността (стрелки) и с хеперваскуларизация. Суспекции за GIST на стомаха с висок малигнен риск по ехографските критерии*



Фиг. 19b *Интраоперативно - туморна формация по малка кривина корпус към антрум и към задна стена с размер около 4 ст и централно разязвяване. Единичен увеличен ЛВ по хода на гастроепиплоика декстра, без данни за атипични клетки. Клиновидна резекция на стомаха на 2 ст от тумора; резекционна линия за гефрир - данни за инфилтрация на мукозата в една равнина. Преминава се към резекция на стомаха по типа BI с последващо азанстомозиране с дуоденума. Гастроинтестинален стромален тумор, вретеновидноклетъчен и ангиоматоиден вариант, с диаметър 5,5 ст с висока митотична активност >10 митози/50 HPF. ИХХ: CD117 (c-kit) и гладко мускулен актин (SMA) за съдови стени – положителни*

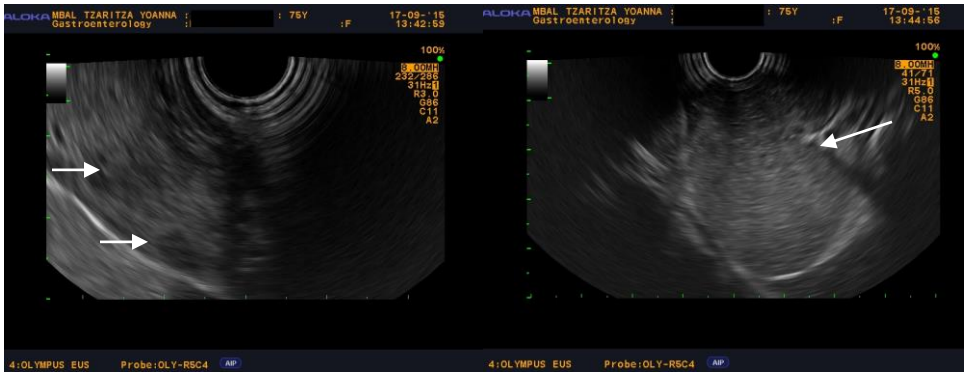




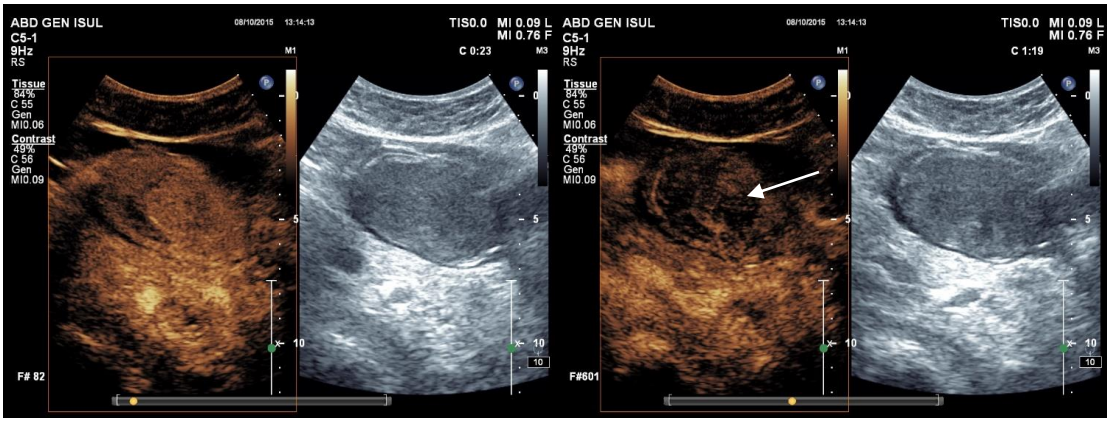
Фиг. 20a *75 г. жена, с неоперабилен белодробен Са на терапия с Erlotinib от 9 месеца, постъпва в Клиниката с тежест в епигастриума и постпрандиално повръщане. Абдоминална ехография: овална хипоехогенна формация с р-р 6 cm, най-вероятно изхождаща от стомашната стена*



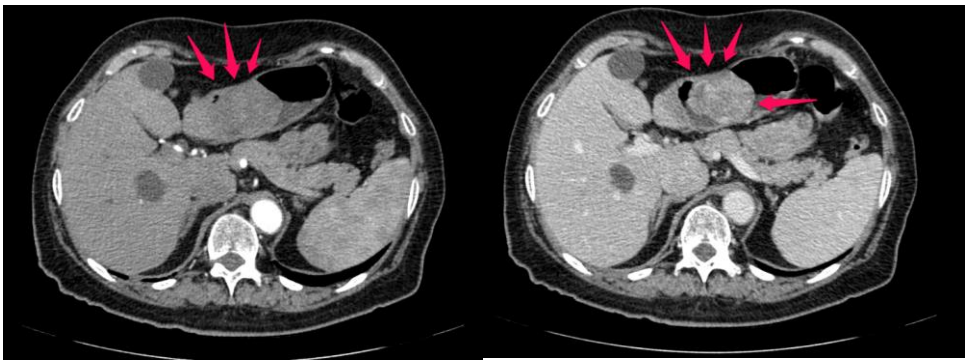
Фиг. 20b *ФГС: овална, леко лобулирана формация в зоната на стомашния ъгъл към голяма кривина, с твърдо-еластична консистенция при допир с биопсичната щипка и размер 60 mm. Мукозата изглежда интактна, щипковите биопсии са неинформативни.*



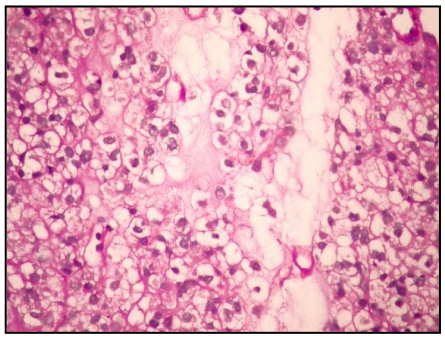
Фиг. 20c *EUS образ на тумора: „гироподобна" формация с хипоехогенна структура, с микро-кистични и хипоехогенни зони във вътрешността, изхожда от 4 слой на стената, без данни за инфилтрация по съседство или ангажирани л.в. Суспекции за стомашен GIST с висок риск*



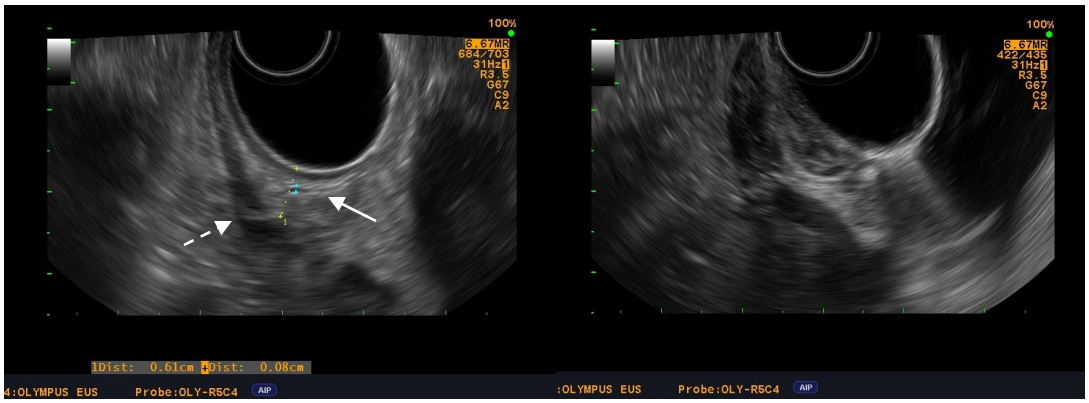
Фиг. 20d *Контрастно-усилена ехография на същия тумор: бързо хиперконтрастиране в артериална фаза и ранен wash-out в портална и венозна фаза*



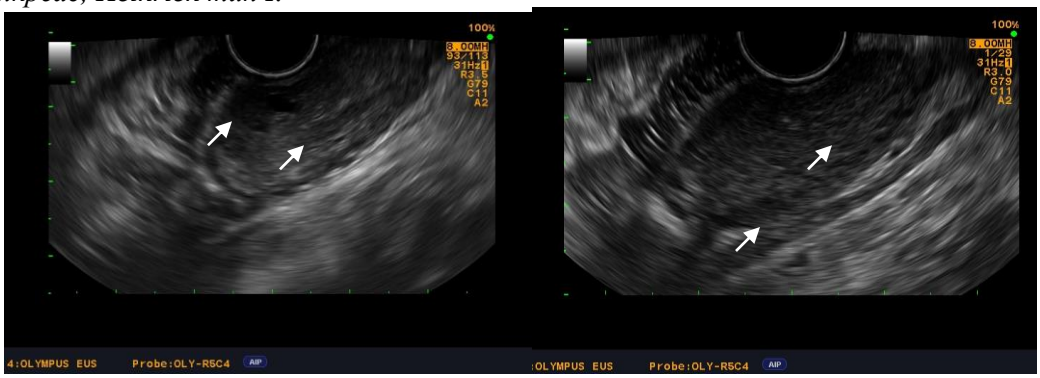
Фиг. 20e *КТ на абдомен с контраст: Туморна формация тип пясъчен часовник с интра и екстралуменна компонента с размери 68x57x45 mm деформира малката кривина на стомаха. Находката демонстрира изразено контрастно усилване и хетерогенна структура. Лезията е с морфологична характеристика на GIST*



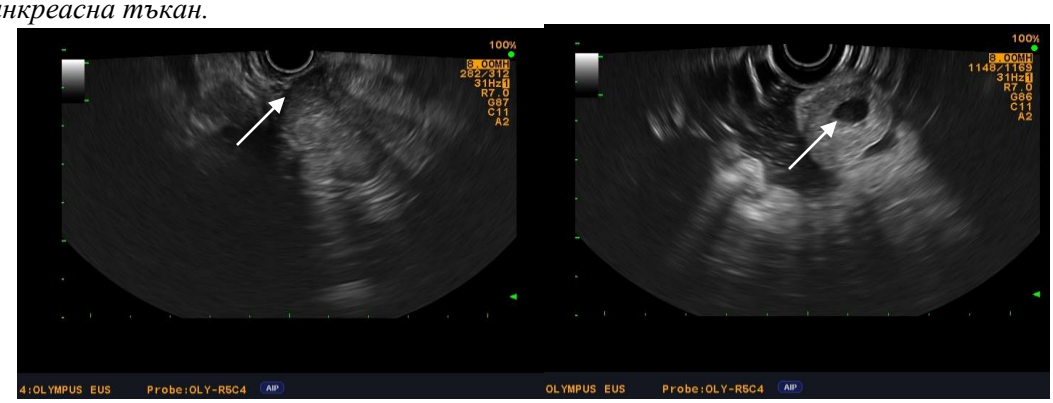
Фиг. 20f *Хистологична верификация на тумора (биопсия под ехографски контрол, 18G): Епителоидноклетъчен вариант на гастроинтестинален стромален тумор (GIST). ИХХ: Туморните клетки експресират CD 117 (c-kit) и показват слаба фокална експресия на S-100 протеин.*
Контраиндицирана за оперативно лечение във връзка с основното заболяване – започната терапия с Imatinib.



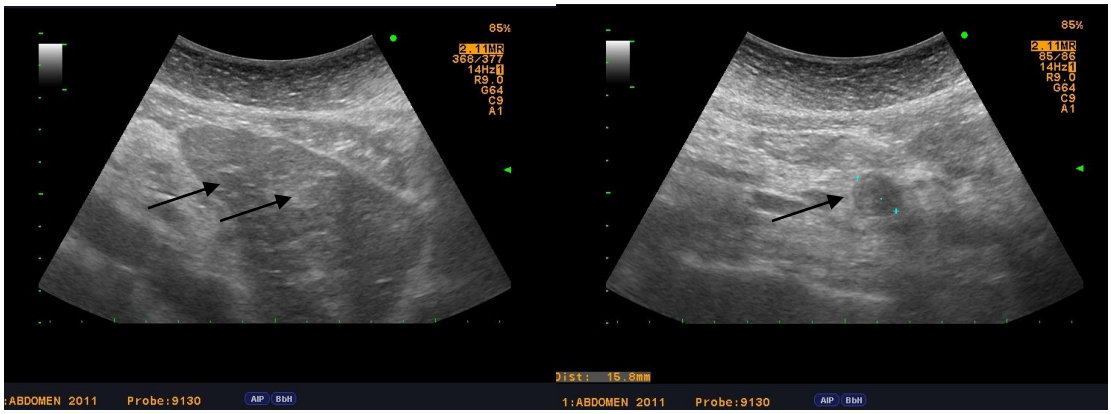
Фиг. 21 *31 г. мъж, при ФГС по повод диспептични оплаквания – случайна находка – овална умбилицирана мековата формация в антрума (volcano-like) с интактна лигавица. От EUS: хетерогенна, предимно хипоехогенна формация, изхождаща от субмукозата. Характерна каналчеста структура във вътрешността (стрелка) и леко размазан мускулен слой по съседтво(пунктирана стрелка). Образът отговаря на ектопичен панкреас, Heinrich тип I.*



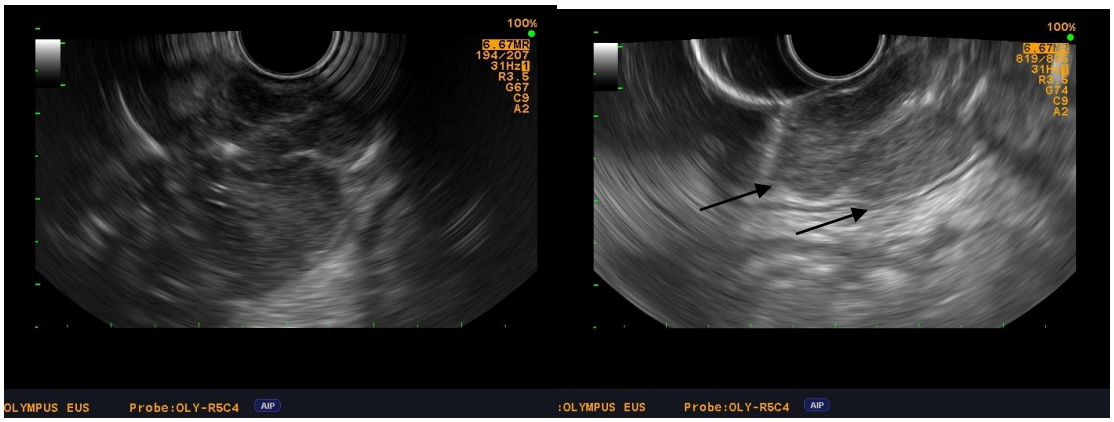
Фиг. 22 *74 г. жена с оплаквания от тежест след нахранване. От ФГС – овален субмукозен тумор с интактна гладка повърхност и мековата консистенция, размер 30 mm. EUS – по-нетипичен образ на панкреасна хетеротопия – лезията изхожда по-скоро от втори слой, като преминава през субмукозата към мускуларис проприя. Структурата е сравнително хомогенна и хипоехогенна, с аехогенни кистични зони и каналчести структури във вътрешността. В ДД - GIST, но хистологично се потвърждава ектопична панкреасна тъкан.*



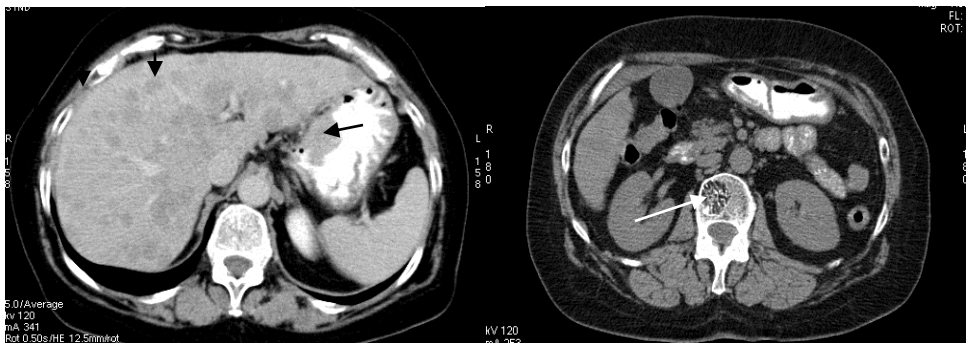
Фиг. 23 *57 г. жена със субмукозен тумор 40 mm в проксимален корпус с централно разположен „пъп”, неколкократно мелена. EUS – налобена хипоехогенна формация, изхождаща от 4 слой с централна зона на некроза и хипоехогенно хало. Суспектиран GIST, хистологично доказан вретеновидно-клетъчен тумор, CD117/-/, S100/+/, шваном.*



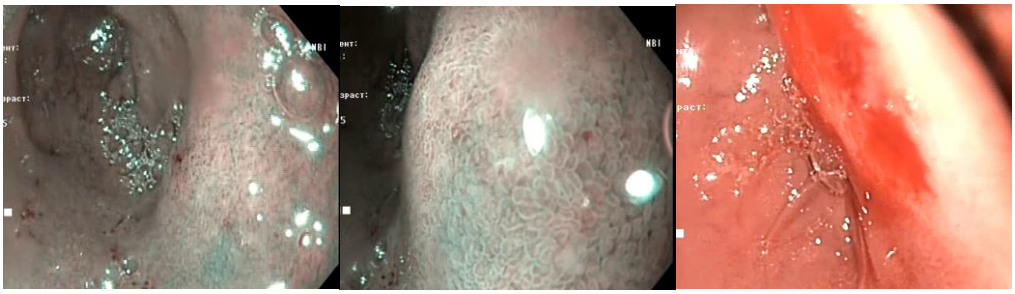
Фиг. 24a *63 г. жена с тежест след нахранване и лекостепенна хипертрансаминаземия. Абдоминална ехография: данни за множество разнокалибрени секундерни лезии в хепара и увеличени лимфни възли (стрелки)*



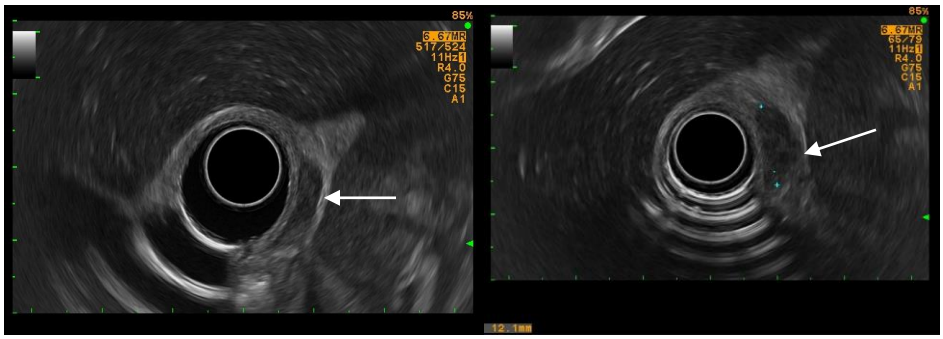
Фиг. 24b *ФГС – масивна субмукозна туморна формация, деформираща малката кривина на стомаха с интактна надлежаща лигавица. EUS – туморът е с р-р 60 mm, лобулиран, хетерогенно-хипоехогенен, със зони на некроза и калцификати, размерът и верзирането на стената не позволяват да се определи слой на произход. EUS-TCB – материал представен от слуз*



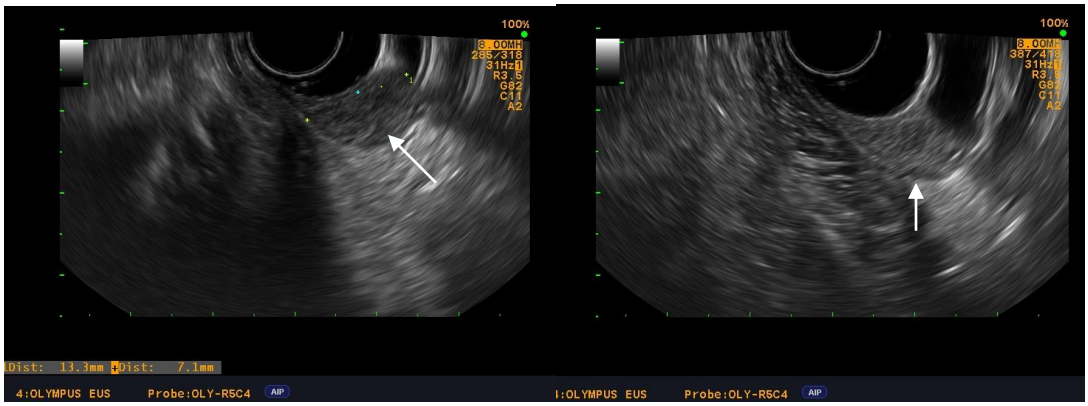
Фиг. 24c *КТ с контраст: Туморът е с вторично ангажиране на черен дроб, лимфни възли и кости. Перкутанна биопсия под ехографски контрол за хистологична верификация (игла 18G, две пункционни места) – умерено-диференциран невроендокринен карцином Chromogranine/+/; Synaptophysine/+/, CD 117/-/neg.*



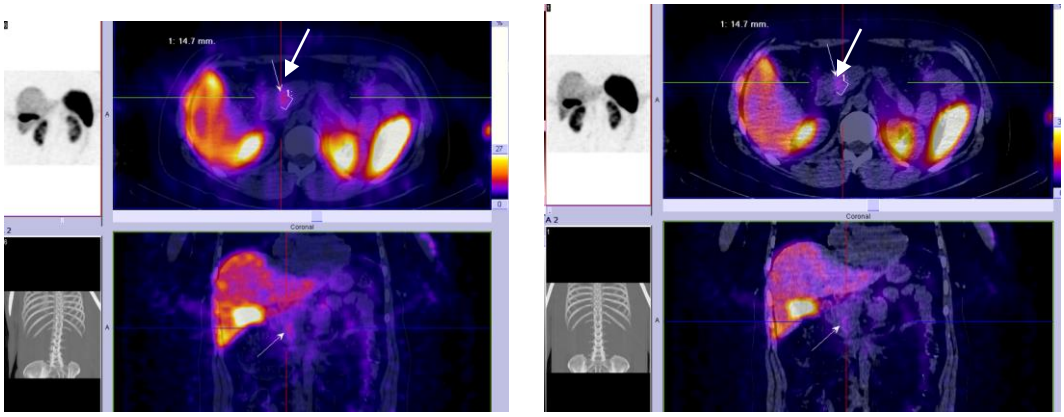
Фиг. 25a *39 г. жена с тежки бронхоспазми, последвани от коремна болка и диария. Абдоминална ехография – суспекции за лекостепенно задебеление на дуоденалната стена в съседство с главата на панкреаса. ФГС – дискретно проминираща зона в дуоденума с интактна мукоза. Щипкови биопсии – неинформативни*



Фиг. 25b *EUS с радиален трансдюсер (демонстрационен) – хетерогенна хипоехогенна формация, изхождаща от субмукозата, с пръснати хиперехогенни зони във вътрешността, преминаваща и към мускулния слой, 12 mm, мековата консистенция. Суспектиран ектопичен панкреас*



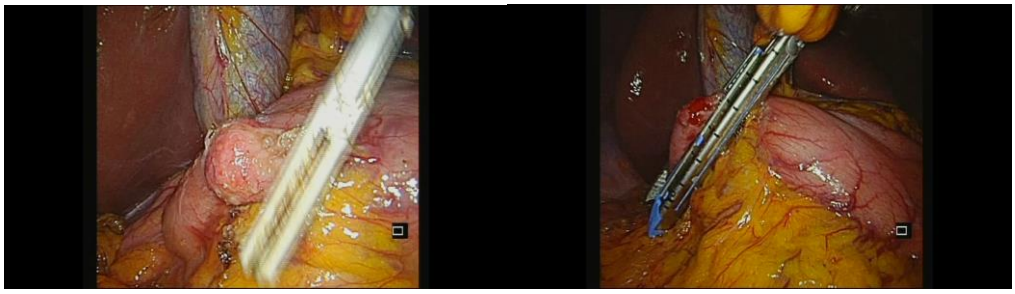
Фиг. 25c *Същата лезия при EUS с линеарен трансдюсер. И при двете изследвания не се скенират увеличени л.в. по съседство или връзка с панкреас.*



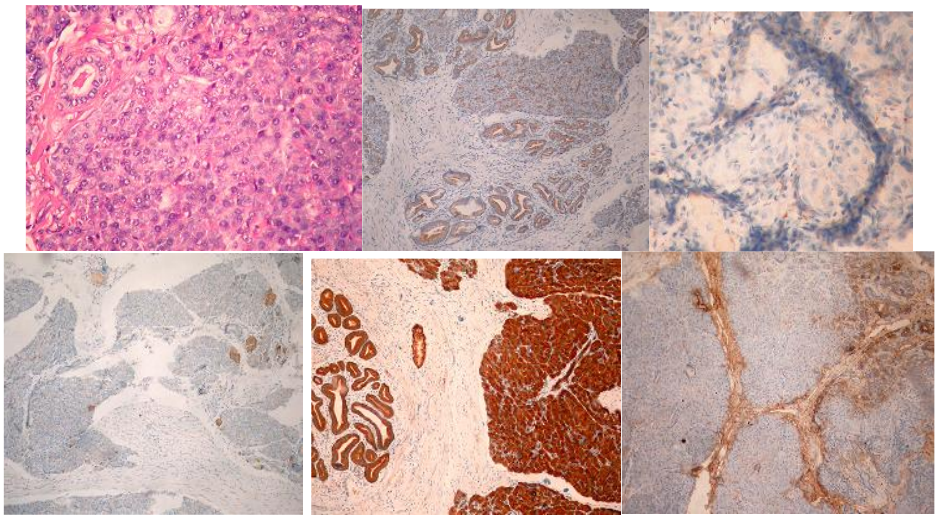
Фиг. 25d *Поради клиника, суспектна за NET (въпреки нормалните стойности на Chromogranine A, Serotonine и 5-HIAA), пациентката е индицирана за SPECT CT – описва се хиперфиксационно огнище в зоната на панкреаса*



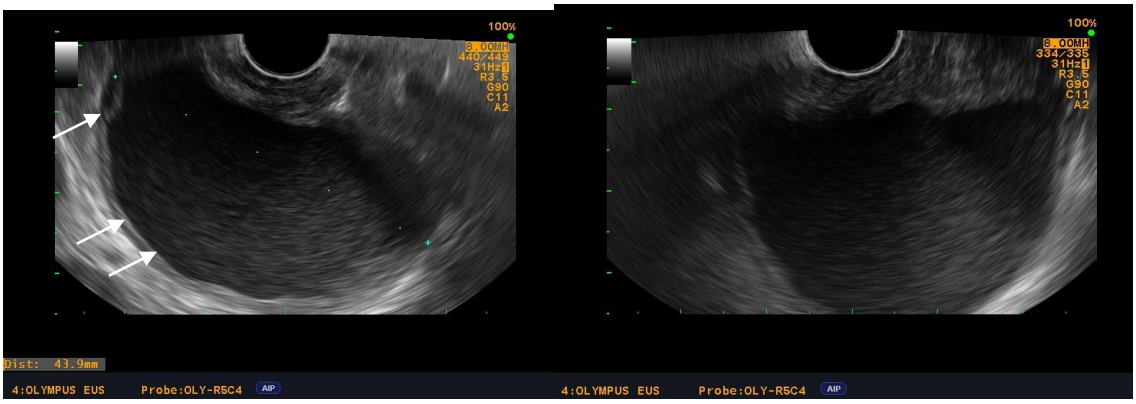
Фиг. 25e *КТ с контраст при пациентката - формация с р-ри 20 mm между коляното на дуоденалната дъга, аортата и долна куха вена с течно-еквивалентен сигнал/мека консистенция/*



Фиг. 25f *Лапароскопска холецистектомия по повод остър калкулозен холецистит и панкреасна реакция в хода на диагностичното уточняване – допълнителна експлорация на дуоденума с идентификация на дуоденалния тумор и резекция с EndoGia. Гефрир – добре диференциран G1 невроендокринен тумор*

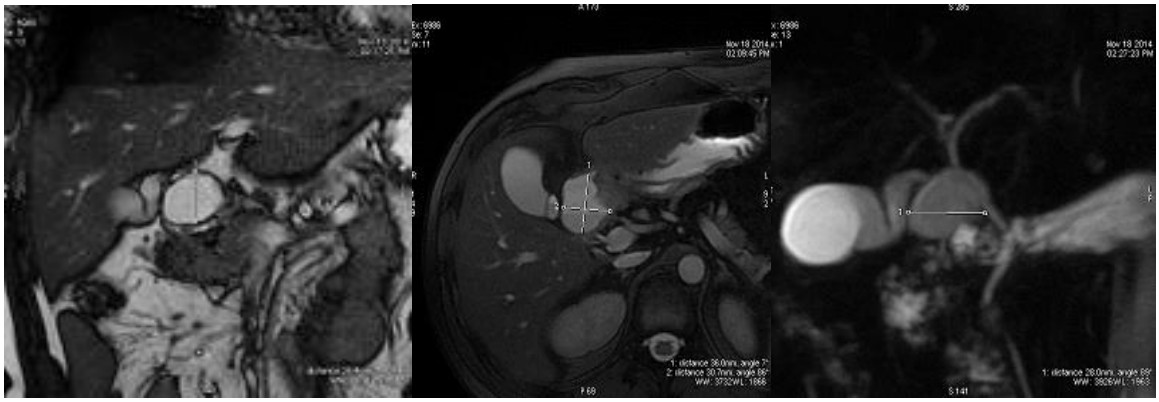


Фиг. 25g *Траен хистологичен препарат - ектопичен панкреас, представен от ацинарни острови и хиперплазия на невроендокринни клетки. ИХХ: Ектопичните панкреасни ацинарни островчета експресират EMA и CK8. Клетките на чревната мукоза експресират CK7. Хиперпластични невроендокринни клетки сред ацините експресират Chromogranine A и Synaptophysine. Пациентката е безсимптомна 6 месеца след операцията*

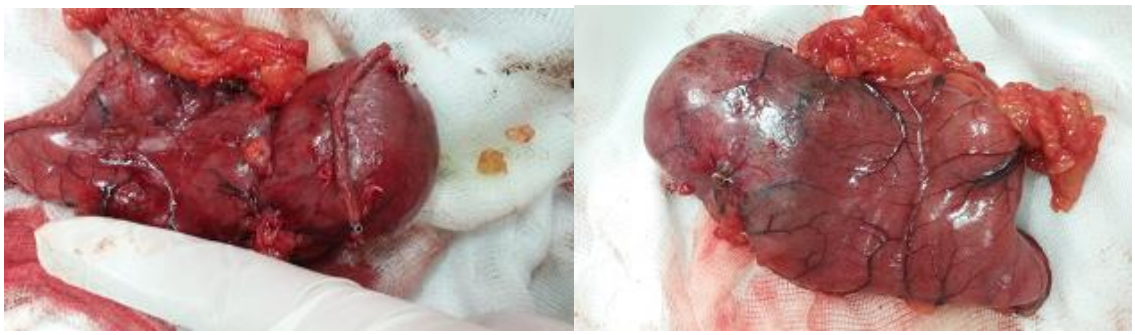




Фиг. 26a *31 г. мъж с епигастрална болка и постпрандиално повръщане с давност от 3 м. ФГС– задържани хранителни материи в стомаха, в булбуса овална протрузия към лумена на широка площ по предно-долна стена (около 35 mm) с гладка непроменена лигавица, мековата при натиск, като в долната част на зоната промените са полипоидни. EUS - през пилоро-антралната зона и булбус дуодени по предно-долна стена се скенира овална добре отграничена еднокамерна кистична формация с гладки стени и сравнително хомогенно течно съдържимо с максимален диаметър 45 mm. В дуоденалната си част лезията изглежда изхожда от стената, разслоявайки я, без да променя дебелината и целостта на отделните слоеве.*
Образ на "двойна стена", типичен за дупликационните кисти (стрелки)

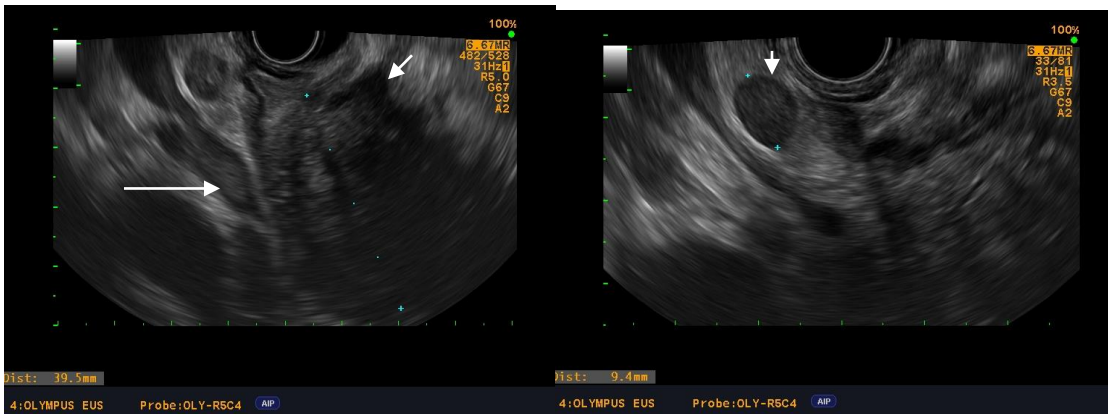


Фиг. 26b *MRCP: Течно еквивалентна формация пред средна трета на екстрахепаталния канал, над главата на панкреаса и латерално над дуоденума. Размери 31x37 mm в аксиалната равнина. Медиалната стена на кистата изглежда неравномерно задебелена, като по протежението и се установяват малки псевдодивертикуларни протрузии. Дванадесетопръстникът е компресиран и дислоциран. Съдържимото на описаната кистична формация е двуслойно с оформяне на ниво на течност. Липсват данни за комуникация на кистата с лумена на екстра и интрахепаталните жлъчни пътища или дуоденума. Находката суспектира на първо място дупликационна киста на дуоденума.*



Фиг. 26c *Макроскопски препарат от дуоденална дупликационна киста - случаят е преценен като подходящ за резекция в обем антректомия и дуоденектомия. Пасажът се възстановява с ентероентероанастомоза Т/Л на 70 cm от lig. Treitz. Гладък следоперативен период с възстановяване на нормалното хранене.*

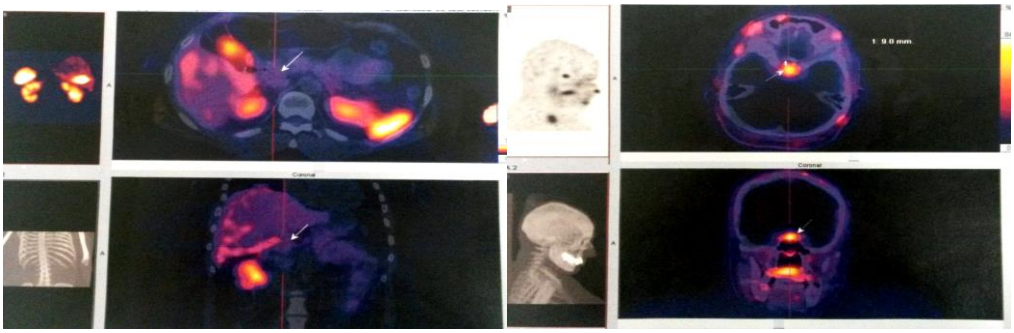
Болести на панкреаса



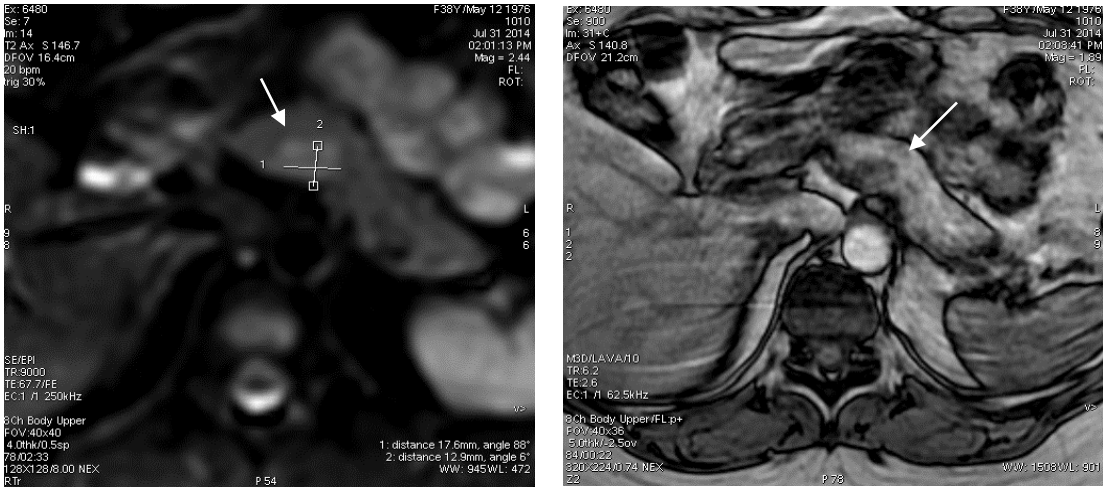
Фиг. 27 *45 г. мъж с панкреасен карцином. Ендоскопски лезията инфилтрира дуоденума със субстеноза. Ендосонографски в главата на жлезата се скенира хетерогенна полициклична формация с р-р 45 mm, с регионерни лимфни възли и инфилтрация към съдови структури*



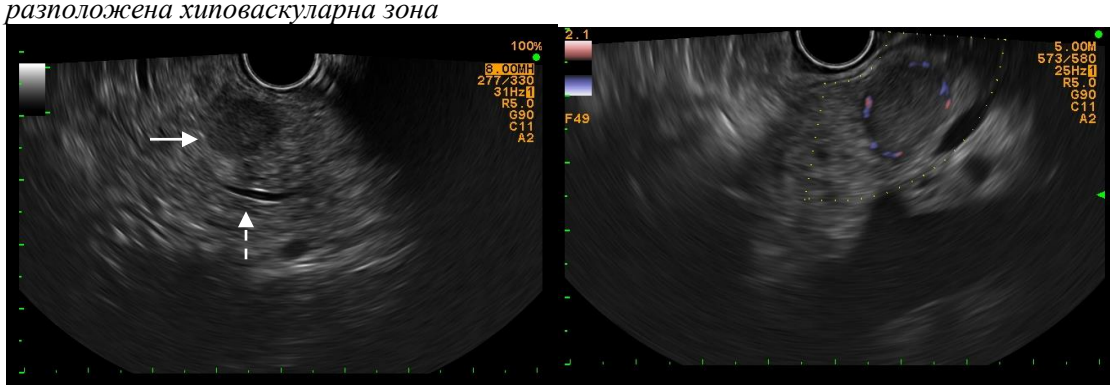
Фиг. 28 *64 г. жена с персистиращ абдоминален болков синдром. Ехографски и КТ данни за солидна формация с малки течно-еквивалентни зони в опашката на панкреаса. EUS скениране през задна стомашна стена – хипоехогенен хетерогенен тумор със смесена солидно – кистична структура, малки неравни зони на некроза и калцификати, с размер до 45 mm в някои проекции, не може да се изключи инфилтрация на серозата. Не се скенират увеличени л.в. по съседство или ангажиране на съдови структури. Хистологична верификация чрез перкутанна биопсия с автоматично устройство за хист. изследване 18G - добре диференциран (G1) дуктален аденокарцином на панкреаса*



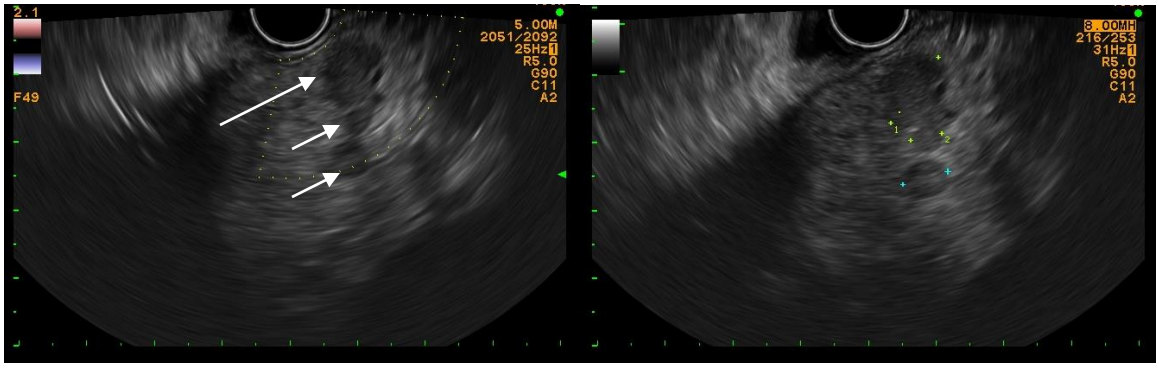
Фиг. 29a *38 г. жена с ежедневни епизоди на хипогликемия до кома, увеличаване на теглото с 20 kg за 1 г., галакторея. Суспектиран инсулином в рамките на MEN I. Абдоминална ехография, КТ и нативен MRI не показват промени. SRS + SPECT-CT (99m-Tc-Tektrotyd) показват слаба фиксация в панкреаса и интензивна в хипофизата.*



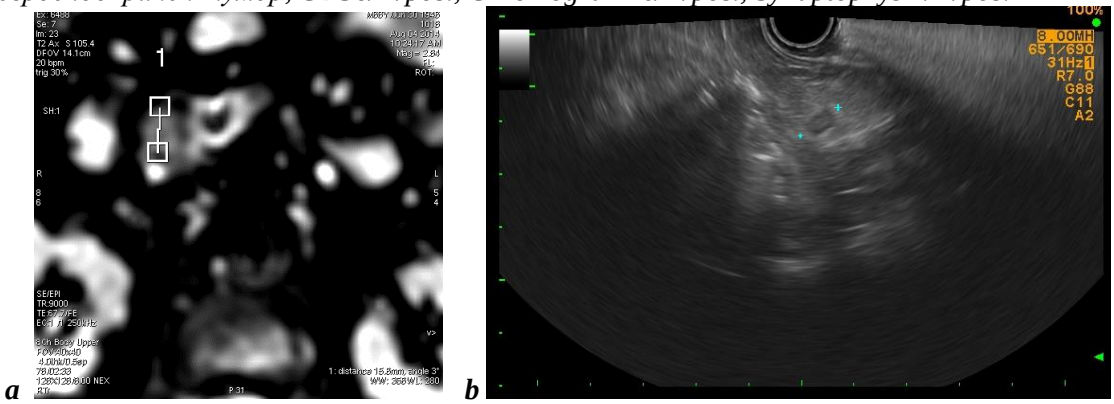
Фиг. 29b *CE-MRI (Magnevist) при същата пациентка - формация с надлъжен диаметър 17 mm в тялото на панкреаса, зад канала, несвързана с него. При контрастиране – пръстеновидно контрастно усилване в артериална фаза, при наличие на централно разположена хиповаскуларна зона*



Фиг. 30c *EUS - при сканиране през задна стомашна стена, в тялото на панкреаса – окръглена, хипоехогенна, хомогенна формация с диаметър 16 mm, с хипоехогенно хало (стрелка), несвързана с панкреасния канал (пунктирана стрелка). Вдясно – типична добре васкуларизирана периферия при Doppler – образ на невроендокринен тумор.*

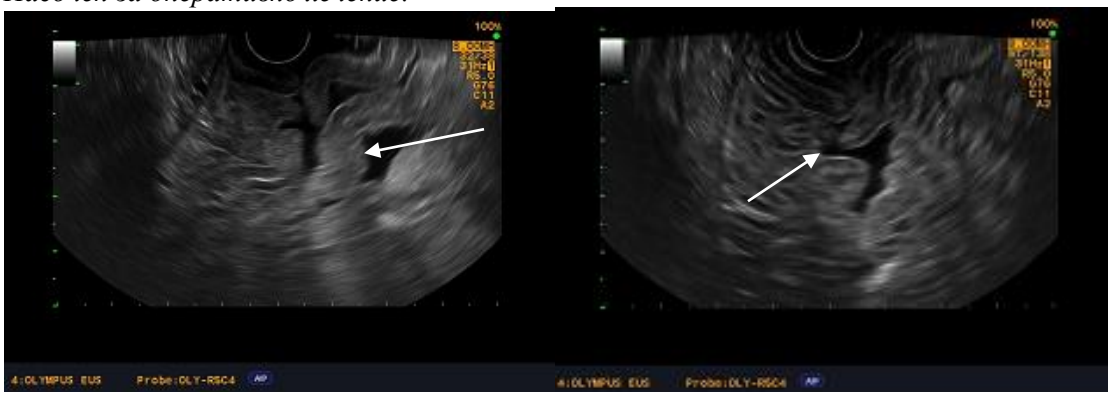


Фиг. 30d *EUS – при сканиране в различни равнини се визуализират още 2 по-малки тумора по съседство с р-р до 7 mm. Интраоперативно находката се потвърждава – радикална дистална резекция на панкреаса, хистология + ИХХ: високо-диференциран невроендокринен тумор, CD56/+/pos., Chromogranine/+/pos., Synaptophysin/+/pos.*

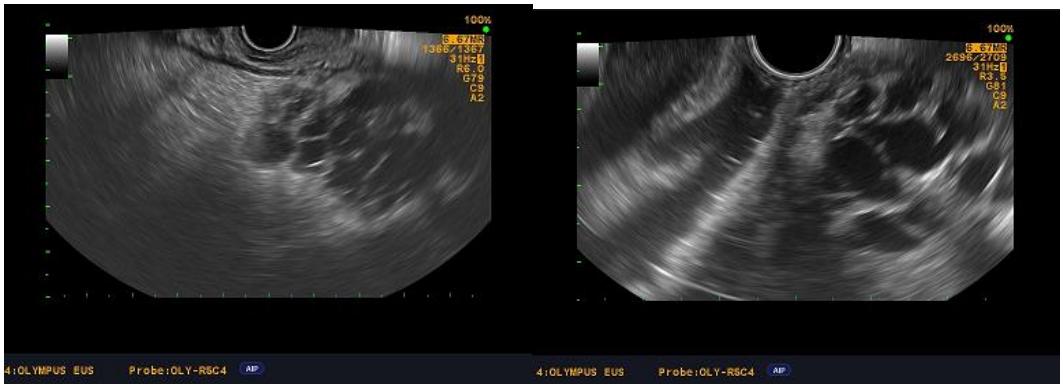


a ***b***

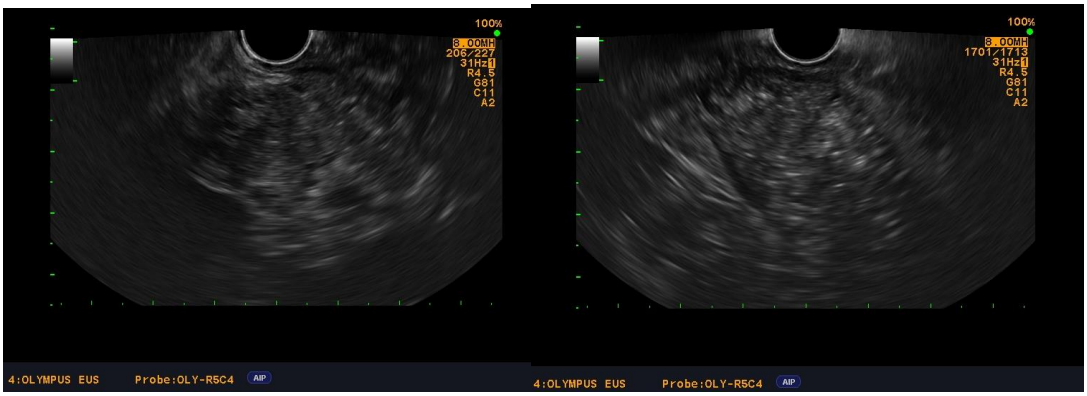
Фиг. 31(a,b) *58г. мъж, първи епизод на хипогликемия при подготовка за колоскопия, впоследствие установени субклинични епизоди, позитивен тест с гладуване. Суспектиран инсулином, но абдоминална ехография, CECT и SRS + SPECT-CT (99m-Tc-Tektrotyd)не установяват тумор. CE-MRI (a) и EUS – добре отграничен 13 mm тумор в proc. Uncinatus. Насочен за оперативно лечение.*



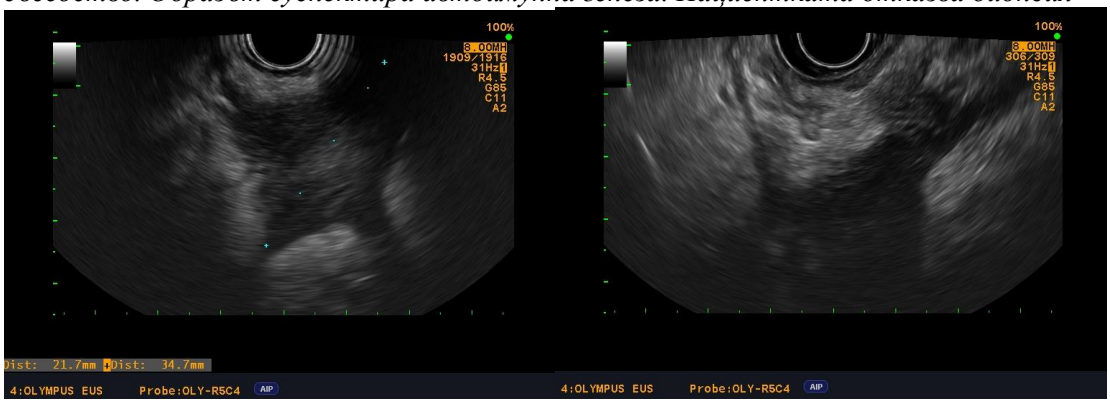
Фиг. 32 *43 г. жена с епигастрални болки, гадене и диариен синдром, облекчаващи се от ИПП. От ФГС – „мозъковидни" оточни и хиперемирани стомашни гънки. Суспектиран синдром на Zollinger-Ellison, серумен Gastrin >6000. Абдоминална ехография с данни за овална хиперехогенна огнищна структура в тялото на панкреаса с размери до 7 mm, на увеличение с дискретен хиперехогенен кантиращ рим – с оглед клиничните данни образът е суспектен за ПНЕТ. EUS не може да визуализира тумора – огледът на тялото на панкреаса е затруднен от хипертрофичните стомашни гънки.*



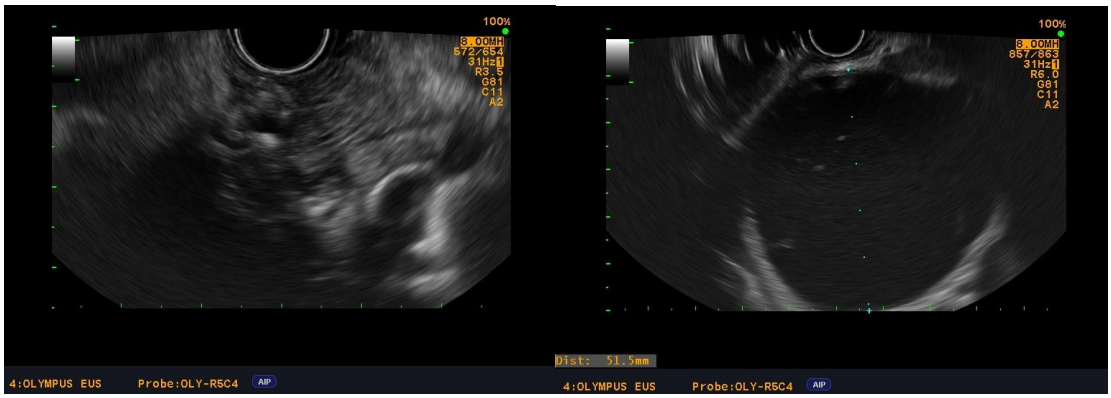
Фиг. 33 *62 г. жена с персистиращ абдоминален болков синдром. Мултилокуларна кистична лезия в тялото на панкреаса с плътна стена и множество септи с различна дебелина. Туморът не е свързан с панкреасния канал, липсват данни за съпътстващ панкреатит. Високи нива на CA 19-9, муцинозна кистична неоплазма с компресия на стомашната стена.*



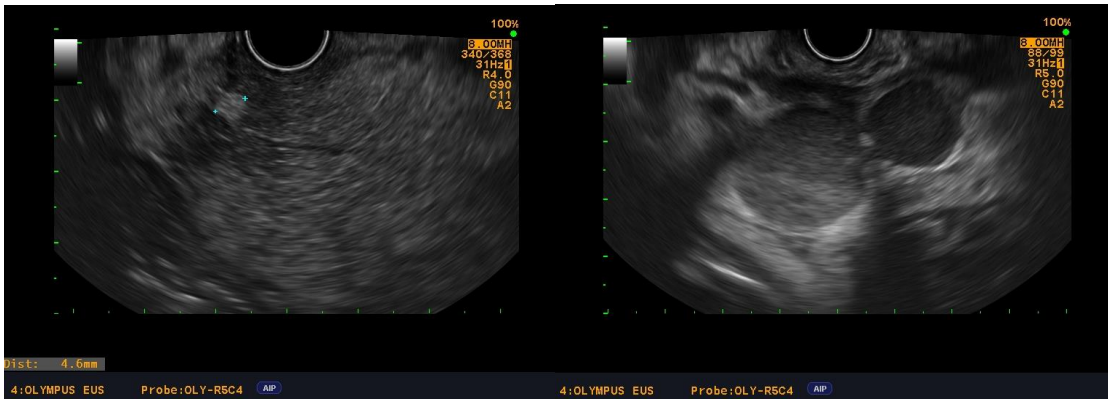
Фиг. 34 *50 г. жена с новодиагностициран хроничен панкреатит при придружаващ тиреоидит на Хашимото, нефротичен синдром, междукамерен дефект и тежка фамилна анамнеза за генетични дефекти. EUS: панкреасът е с дифузно увеличени размери, с марморирана хетерогенна хипоехогенна структура и неясни граници, пръснати дифузно микрокалцификати (“звездно небе”). Панкреасният канал е с горно-гранични размери, проследява се с леко нагънат и неравен ход. Няма данни за огнищни лезии, л.в. и излив по съседство. Образът суспектира автоимунна генеза. Пациентката отказва биопсия*



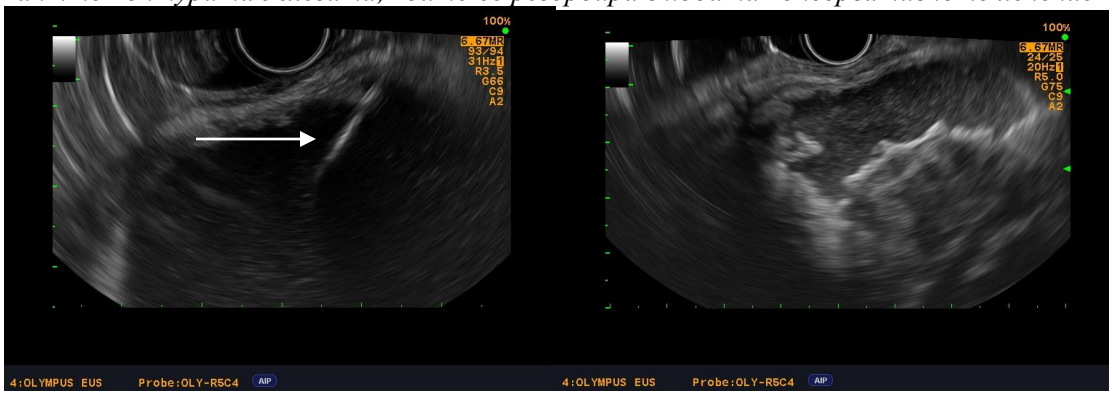
Фиг. 35 *59 г. мъж с организирана зона на некроза с повлекла към опашката на панкреаса (скениране през стомашната стена). Лезията е хиповаскуларна и хипеохогенна, неогтграничена със стена. Пореден некротичен тласък при подлежащ хроничен панкреатит с етилична генеза след абуз*



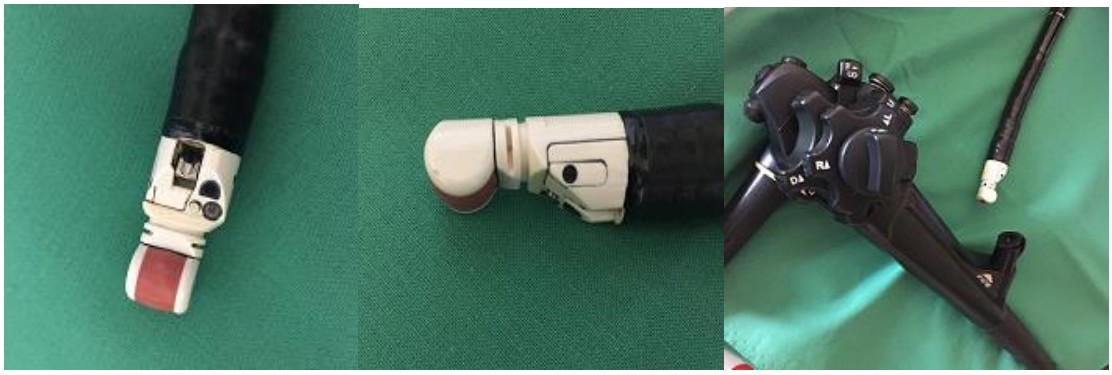
Фиг. 36 *67 г. мъж с хроничен панкреатит с етилична генеза. Жлезата е с неравномерна, груба структура, с множество калцификати. Панкреасният канал се проследява разширен, на места е налице образ тип "chain of lakes". Вдясно – псевдокиста с дебела стена в главата с диаметър 55 mm. Перкутанна пункция и дренаж под ехографски контрол, поради локализацията*



Фиг. 37 *37 г. мъж с хроничен панкреатит с некротичен тласък. Сформирана псевдокиста и зони на некроза в тялото и опашката по предния контур на жлезата. Главата е със сравнително хомогенна, хипоехогенна структура, известна воалираност, без данни за доловими огнищни лезии. Недилатиран панкреасен канал с равен ход и гладка стена, не се скенират изразени калцификати и линейни еха на фиброза в паренхима. Малък аехогенен кант по контура на жлезата, който се резорбира в хода на консервативното лечение*



Фиг. 38 *58 г. мъж със сформирана симптоматична панкреасна псевдокиста 10 cm. Трансмурален дренаж под EUS-контрол с поставяне на 2 pig-tail дрена (ляво – вижда се пункционната игла с водач). Редукция в размера на кистата непосредствено след поставяне на дреновете (дясно).*



Фиг. 39 * *Линеарен ехоендоскоп Olympus GF-UCT180 с 8 MHz трансдюсер*



Фиг. 40 * *Aloka ProSound α7 Ultrasound System*

IX. Приноси

1. С методичен характер:
   - За първи път в България се представя цялостна методична разработка по отношение използването на горно-ендоскопската ехография като изобразителен диагностичен метод при някои заболявания на горния етаж на ГИТ и панкреаса
   - Оценяват се диагностичните възможности на методиката по отношение на визираната патология и мястото на ендоскопския ултразвук в цялостния лечебно-диагностичен подход
2. С научно-приложен характер:
   - Предложен е протокол за ендосонографско изследване при оценка на стомашни мукозни лезии с акцент върху независими предиктори за малигнена диагноза (**табл. 1***)
   - Предложен е модифициран практичен протокол за ендосонографска оценка на пациенти с хроничен панкреатит според класификацията Rosemont (2009г.), който позволява сравнимост на резултатите при проследяване (**табл. 2*)**
3. С потвърдителен характер:
   - Потвърждават се предимствата на ендоскопската ехография при доказването на минимални количества асцит и сигнификантна лимфаденомегалия, спрямо конвенционалните образни методики, описани в дисертационния труд, което има отношение към акуратното стадиране на стомашните неоплазми

- Потвърждават се визираните в дисертационния труд ендосонографски морфологични белези по отношение на стромалните тумори на ГГИТ, кои от тях суспектират малигнен потенциал и отношението им към крайната хистологична верификация

Табл.1* *Предложение за ендосонографска чек-листа при изследване на стомашни мукозни лезии. Наличието на белезите, подчертани в болд, е суспектно за малигнена диагноза*

Ендосонографски белези		√	**Коментар**
Задебелена стена	Да		
	Не		
Ангажиран слой на стената	I		
	II		
	III		
	IV		
	V		
	Няма лезия		
Загуба на слоистост	Да		
	Не		
Хомогенност на структурата	Да		
	Не		
	Норма		
Ехогенност	Хипоехогенна		
	Хиперехогенна		
	Смесена		
	Норма		
Наличие на увеличени лимфни възли	Да		
	Не		
Наличие на л.в. с малигнена характеристика	Да		
	Не		
	Не са установени л.в.		
EUS зони и включвания в лезията	Некрози		
	Кисти		
	Калцификати		
	Липсват		
	Фиброза		
Външни граници на лезията	Ясни		
	Полициклични		
	Размазани		
	Няма видима лезия		
Задебелен мускулен слой	Да		
	Не		
Наличие на асцит	Да		
	Не		

Табл. 2* *Предложение за EUS чек-листа при изследване на панкреаса и по-лесно приложение на критериите Rosemont в клничната практика*

EUS Rosemont критерии за хроничен панкреатит		
Паренхимни		
Голям А /хиперехогенни фокуси с акустична сянка/	Да	
	Не	
Голям В /лобулираност тип пчелна пита/	Да	
	Не	
Малък /хиперехогенни фокуси/	Да	
	Не	
Малък /лобулираност/	Да	
	Не	
Малък /кисти/	Да	
	Не	
Малък /хиперехогенни повлекла/	Да	
	Не	
Дуктулни		
Голям А /калкули/	Да	
	Не	
Малък /дилатация на панкреасния канал/	Да	
	Не	
Малък /неправилен контур на канала/	Да	
	Не	
Малък /хиперехогенен контур на стената на канала/	Да	
	Не	
Малък /дилатирани странични клончета/	Да	
	Не	
Заключение		
Съответства на ХП	1Голям А+≥3Малки/1А+1В/ 2А	
Предполага ХП	1А+<3Малки/ 1В+≥3Малки/≥5Малки	
Неопределен като ХП	3-4 Малки/1В+<3Малки	
Норма	≤2 Малки	

Извършил изследването: Дата:
Асистент:

X. Библиография

1. Mallery S. Endosonographic instrumentation. In: Clinical Gastroenterology: Endoscopic Ultrasound. Edited by VM Shami and M Kahaleh. Springer Science+Business Media 2010:3-31.
2. Jacobson BC. EUS Instruments, Room Setup and Assistants. In: Endoscopic Ultrasonography. Second Edition. Edited by FG Gress and TJ Savides. Blackwell Publishing Limited 2009:15-22.
3. Bhutani MS. Interventional endoscopic ultrasonography: state of the art at the new millenium. Endoscopy 2000;32(1):62-71.
4. Howry DH, Bliss WR. Ultrasonic visualization of soft tissue structures of the body. J Lab Clin Med 1952;40(4):579-92.
5. Wild JJ, Reid JM. Progress in techniques of soft tissue examination by 15 MC pulsed ultrasound. Washington, DC: American Institute of Biological Sciences, 1957:30-45.
6. Strohm WD, Phillip J, Hagenmuller F, Classen M. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberendoscope. Endoscopy 1980;12(5):241-4.
7. Lux G, Heyder N, Lutz H, Demling L. Endoscopic ultrasonography – technique, orientation and diagnostic possibilities. Endoscopy 1982;14(6):220-5.
8. Vilmann P, Khattar S, Hancke S. Endoscopic ultrasound examination of the upper gastrointestinal tract using a curved-array transducer. A preliminary report. Surg Endosc 1991;5(2):79-82.
9. Ho HC, Tokar JL, Waxman I. Probe ultrasonography. In: Clinical Gastroenterology: Endoscopic Ultrasound. Edited by VM Shami and M Kahaleh. Springer Science+Business Media 2010:33-61.
10. Singh N, Herreros-Tejada A, Waxman I. High-Frequency Ultrasound Probes. In: Endoscopic Ultrasonography. Second Edition. Edited by FG Gress and TJ Savides. Blackwell Publishing Limited 2009:63-9.
11. Menzel J, Domschke W. Gastrointestinal miniprobe sonography: the current status. Am J Gastroenterol 2000;95(3):605-16.
12. Technology Assessment Committee Liu J, Carpenter S, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Mergener K, Mishkin DS, Shah R, Somogyi L, Tierney W, Petersen BT. Endoscopic ultrasound probes. Gastrointest Endosc 2006;63(6):751-4.
13. Kimmey MB, Martin RW, Silverstein FE. Endoscopic ultrasound probes. Gastrointest Endosc 1990;36(2 Suppl):S40-6.
14. Chak A, Canto M, Stevens PD, Lightdale CJ, Van de Mierop F, Cooper G, Pollack BJ, Sivak MV Jr. Clinical applications of a new through-the-scope ultrasound probe: prospective comparison with an ultrasound endoscope. Gastrointest Endosc 1997;45(3):291-5.
15. Schembre D, Ayub K, Jiranek G. High-frequency mini-probe ultrasound: the Rodney Dangerfield of endoscopy? J Clin Gastroenterol 2005;39(7):555-6.

16. Hunerbein M, Ulmer C, Handke T, Schlag PM. Endosonography of upper gastrointestinal tract cancer on demand using miniprobes or endoscopic ultrasound. Surg Endosc 2003;17(4):615-9.
17. Inoue H, Kawano T, Takeshita K, Iwai T. Modified soft-balloon methods during ultrasonic probe examination for superficial esophageal cancer. Endoscopy 1998;30(Suppl 1):A41-3.
18. Wallace MB, Hoffman BJ, Sahai AS, Inoue H, Van Velse A, Hawes RH. Imaging of esophageal tumors with a water-filled condom and a catheter US probe. Gastrointest Endosc 2000;51(5):597-600.
19. Schembre D, Chak A, Stevens P, Isenberg G, Sivak MV Jr, Lightdale CJ. Prospective evaluation of balloon-sheathed catheter US system. Gastrointest Endosc 2001;53(7):758–63.
20. Hwang JH, Kimmey MB. Basic Principles and Fundamentals of EUS Imaging. In: Endoscopic Ultrasonography. Second Edition. Edited by FG Gress and TJ Savides. Blackwell Publishing Limited 2009:5-14.
21. Kimmey MB, Martin RW, Haggitt RC, Wang KY, Franklin DW, Silverstein FE. Histological correlates of gastrointestinal endoscopic ultrasound images. Gastroenterology 1989;96(2 Pt 1):433-41.
22. Odegaard S, Nesje LB, Ohm IM, Kimmey MB. Endosonography in gastrointestinal diseases. Acta Radiol 1999;40(2):119-34.
23. Wiersema MJ, Wiersema LM. High resolution 25 megahertz ultrasonography of the gastrointestinal wall: histologic correlates. Gastrointest Endosc 1993;39:499-504.
24. Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. High-frequency US catheter-based staging of early esophageal tumors. Gastrointest Endosc 2002;55(1):95-9.
25. Furukawa T, Oohashi K, Yamao K, Naitoh Y, Hirooka Y, Taki T, Itoh A, Hayakawa S, Watanabe Y, Goto H, Hayakawa T. Intraductal ultrasonography of the pancreas: development and clinical potential. Endoscopy 1997;29(6):561-9.
26. Levy MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. Gastrointest Endosc 2002;55:397-408.
27. Itoh A, Goto H, Hirooka Y, Hashimoto S, Hirai T, Niwa K, Takeda K, Hayakawa T. Endoscopic diagnosis of pancreatic cancer using intraductal ultrasonography. Hepatogastroenterology 2001;48(40):928-32.
28. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology – An overview. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23(5):743-759.
29. Jenssen C, Faiss S, Nurnberg D. Complications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided interventions results of a survey among German centers. Z Gastroenterol 2008;46(10):1177–84.
30. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. Gastrointest Endosc 2003;58(5):690–5.
31. Sudholt HW, Vilman P. EUS-guided biopsy: equipment and technique. In: Dietrich CF, editor. Endoscopic ultrasound. An introductory manual and Atlas. Stuttgart, New York: Thieme; 2006: 71–81.

32. Dietrich CF, Faiss S. Esophagus, stomach, duodenum. In: Dietrich CF, editor. Endoscopic ultrasound. An introductory manual and Atlas. Stuttgart, New York: Thieme; 2011. p. 198-218.
33. Meister T, Dogmagk D, Heinzow HS et al. Miniprobe endoscopic ultrasound accurately stages esophageal cancer and guides therapeutic decisions in the era of neoadjuvant therapy: results of a multicenter cohort analysis. Surgical Endoscopy 2013; 27(8):2813-2819
34. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML et al (2008) Accuracy of endoscopic ultrasound in the diagnosis of distal and celiac axis lymph node metastasis in esophageal cancer: a meta-analysis and systematic review. Dig Dis Sci 53:2405–2414
35. Puli, S.R., Reddy, J.B., Bechtold, M.L. et al, Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol. 2008;14:1479–1490.
36. Berger AC, Scott WJ. Noninvasive staging of esophageal carcinoma. J Surg Res 2004;117(1):127-133.
37. Murata Y, Ohta M, Hayashi K, Ide H, Takasaki K. Preoperative Evaluation of Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2003;9(2): 88-92.
38. Hur J, Chang JH, Kim BK, Ko HY, Lee JH, Kim SJ, Song MA, Kim TH, Kim CW, Han SW. Undiagnosed Borrmann type II gastric cancer due to necrosis and regenerative epithelium. World J Gastroenterol 2014; 20(28): 9621-9625
39. Nomura N, Goto H, Niwa Y, Arisawa T, Hirooka Y, Hayakawa T. Usefulness of contrast-enhanced EUS in the diagnosis of upper GI tract diseases. Gastrointest Endosc 1999; 50:555-560
40. Григоров Н, Владимиров Б, Чурчев Й, Митова Р, Танкова Л, Големанов Б. Диагностична стойност на трансендоскопската ехография (мини сонда) в езофагеалната и стомашна патология. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 1998;6(2):57-64.
41. Kida M. Role of EUS on Preoperative Staging of Gastric Cancer for ESD. In: Fukami N., editor. Endoscopic Submucosal Dissection. Principles and Practice. Part III Pre-procedure Imaging. Springer 2015; 27-41.
42. Чурчев Й, Григоров Н, Владимиров Б, Танкова Л, Митова Р, Терзиев И. Ролята на ендоскопската ехография в диагностиката и стадирането на стомашния карцином. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2000;8(1):.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer (including cancer in the proximal 5cm of the stomach). Version 2. 2013.
44. Catalano MF, Sivak MVJ, Rice T, et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. Gastrointest Endosc. 1994;40:442–6
45. Kida M. Endoscopic ultrasonography in Japan: present status and standardization. Dig Endosc. 2002; 14(suppl):S24–9.
46. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol 2008;14(25):4011-4019.

47. Levy MJ, Barham KAD, Fujii LL, Clayton AC et al. Detection of peritoneal carcinomatosis by EUS fine-needle aspiration: impact on staging and respectability. Gastrointestinal endoscopy 2015; Accepted 2014:Article in press
48. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. Pathology and genetics of tumours of haemopoetic and lymphoid tissues, Lyons: IARC Press, 2002. (World Health Organization classification of tumours, 3).
49. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NLS 01/92. J Clin Oncol 2001; 19(18):3861-3873.
50. Kolve M, Fischbach W, Greiner A, Wilms K; German Gastro-intestinal Lymphoma Study Group. Differences in endoscopic and clinicopathological features of primary and secondary gastric non-Hodgkin's lymphoma. Gastrointest Endosc 1999;49(3 Pt 1):307-3015.
51. Чурчев Й, Григоров Н, Владимиров Б, Танкова Л, и съавт. Диагностика, стадиране и проследяване на MALT-лимфом на стомаха чрез ендоскопска ехография. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 1999;7(2):31-35.
52. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, et al. S3-guideline „Helicobacter pylori and gastrointestinal ulcer disease"[Article in German] Z Gastroenterol 2009; 47:68-102.
53. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2013) 24 (suppl 6): vi144-vi148.
54. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Greiner A. Diagnostic accuracy of EUS in the local staging of primary gastric lymphoma: results of a prospective, multicenter study comparing EUS with histopathologic stage. Gastroint Endosc 2002;56(5):696-700.
55. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of Helicobacter pylori. Gut 2001; 48(4):454-460.
56. Lambert R, Caletti G, Cho E, et al. International Workshop on the clinical impact of endoscopic ultrasound in gastroenterology. Endoscopy 2000; 32(7):549-584.
57. 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):1629-1635.
58. Lee J-S, Son HJ, Kim YH, et al. Clinical course of subepitelial massesincidentally found by endoscopic examinations. Gastrointest Endoscopy 2007; 65(5):AB167.
59. Hwang J. H, Kimmey M. B. The Incidental Upper Gastrointestinal Subepithelial Mass. Gastroenterology 2004;126:301–307
60. Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. Gastrointest Endosc 2003; 58 (1):80-88.
61. Mallery S, Lai R, Bardales R, Stelow E, et al. EUS-guided needle aspiration (EUS-FNA) in subepithelial GI-tract masses (SIGIM): results in 105 lesions. [abstract] Gastrointest Endosc 2004; 59:AB234.

62. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. Gastrointest Endosc 2005; 62(2):202-208.
63. 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.
64. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. Gastrointest Endosc 2003; 57(1):68-72.
65. Chung IK, Hawes RH. Advantages and limitations of endoscopic ultrasonography in the evaluation and management of patients with gastrointestinal submucosal tumors: a review. Rev Gastroenterol Disord 2007; 7(4):179-192.
66. Gress F, Schmitt C, Savides T, et al. Interobserver agreement for EUS in the evaluation and diagnosis of submucosal masses. Gastrointest Endosc 2001; 53(1):71-76.
67. Chen TK, Wu CH, Lee CL, et al. Endoscopic ultrasonography to study the causes of extragastric compression mimicking gastric submucosal tumor. J Formos Med Assoc 2001; 100(11):758-761.
68. Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, et al. Adrenal adenoma mimicking a submucosal tumor of the stomach. Dig Endosc 2001;13:99-103.
69. Park JM, Kim J, Kim HI, Kim CS. Hepatic cyst misdiagnosed as a gastric submucosal tumor: a case report. World J Gastroenterol 2008; 14(19):3092-3094.
70. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound of gastrointestinal subepithelial lesions. Ultraschall Med 2008; 29(3):236-256, quiz 257-264.
71. Hizawa K, Kawasaki M, Kouzuki T, et al. Endosonographic classifications of gastrointestinal submucosal tumors. Dig Endosc 2000; 12:120-125.
72. Săftoiu A, Vilmann P, Hassan H, Krag Jacobsen G. Utility of colour Doppler endoscopic ultrasound evaluation and guided therapy of submucosal tumors of the upper gastrointestinal tract. Ultraschall Med 2005; 26(6):487-495.
73. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound in subepithelial tumors of the gastrointestinal tract. In: Dietrich CF, editor. Endoscopic ultrasound. An introductory manual and Atlas. Stuttgart, New York: Thieme; 2011. p. 224-261.
74. El-Saadany M, Jalil S, Irisawa A, Shibukawa G, Ohira H, Bhutani MS. EUS for portal hypertension: a comprehensive and critical appraisal of clinical and experimental indications. Endoscopy 2008;40:690–696.
75. Митова Р, Чурчев Й, Владимиров Б, Григоров Н, Генов Й, Големанов Б. Триплекс-Доплер ендосонография в оценката на порталната хипертония при чернодробна цироза. VIII Национален Конгрес по Гастроентерология, София, 22-23 Ноември 2002. Българска Хепатогастроентерология 2002;4(3):87.
76. Sato T, Yamazaki K, Toyota J, et al. Perforating veins in recurrent esophageal varices evaluated by endoscopic color Doppler ultrasonography with a galactose-based contrast agent. J Gastroenterol 2004;39:422–428.
77. Levy AD, Abbott RM, Rohrmann CA, Frazier AA, Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging findings with pathologic correlation in pediatric and adult patients. AJR Am J Roentgenol 2001;177(5):1073–1081.

78. Fishman SJ, Burrows PE, Leichtner AM, Mulliken JB. Gastrointestinal manifestations of vascular anomalies in childhood: varied etiologies require multiple therapeutic modalities. J Pediatr Surg 1998; 33(7):1163–1167.
79. 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): 712-714.
80. Geller A, Wang KK, DiMagno EP. Diagnosis of foregut duplication cysts by endoscopic ultrasonography. Gastroenterology. 1995;109:838–42.
81. Bhatia V, Garg PK, Gupta SD, Dash NR, Saluja SS, Madan K. Demonstration of peristalsis in gastric duplication cyst by EUS: implications for diagnosis and symptomatology. Gastrointest Endosc. 2008;68:183–5.
82. Eloubeidi MA, Cohn M, Cerfolio RJ, Chhieng DC, Jhala N, Jhala D, Eltoum IA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of foregut duplication cysts: the value of demonstrating detached ciliary tufts in cyst fluid. Cancer . 2004;**102**:253–8.
83. Ishikawa N, Fuchigami T, Kikuchi Y, et al. EUS for gastric lymphangioma. Gastrointest Endosc 2000; 52(6):798-800.
84. Matsushita M, Hajiro K, Takakuwa H, Nishio A. Characteristic EUS appearance of Brunner's gland hamartoma. Gastrointest Endosc 1999;49(5):670-672.
85. Soon MS, Lin OS, Yeh KT. Gastric mucosal heterotopia in the gastric submucosa: an evaluation by EUS. Gastrointest Endosc 1999; 49(4 Pt 1):534-537.
86. Bechade D, Desrame J, Algayres JP. Gastritis cystica profunda in a patient with no history of gastric surgery. Endoscopy. 2007;**39**:E80–E81.
87. Armstrong CP, King PM, Dixon JM, Macleod IB. The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. Br J Surg. 1981**;**68**:**384–387**.**
88. Heinrich H. Ein Beitrag zur Histologie des sogen. Akzessorischen Pankreas. Virchows Arch1909; 198:392-401.
89. Chen SH, Huang WH, Feng CL, et al. Clinical analysis of ectopic pancreas with endoscopic ultrasonography: an experience in a medical center. J Gastrointest Surg 2008;12(5):877-881.
90. Yen HH, Soon MS, Soon A. Heterotopic pancreas presenting as gastric submucosal cyst on endoscopic sonography. J Clin Ultrasound 2006;34(4):203-206.
91. Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H. Gastric aberrant pancreas: EUS analysis in comparison with the histology. Gastrointest Endosc 1999;49(4Pt 1):493-497.
92. Eisenberger CF, Gocht A, Knoefel WT, et al. Heterotopic pancreas – clinical presentation and pathology with review of the literature. Hepatogastroenterology 2004;51(57):854-858.
93. Chou SJ, Chou YW, Jan HC, Chen VT, Chen TH. Ectopic pancreas in the ampulla of Vater with obstructive jaundice. A case report and review of the literature. Dig Surg 2006;26(4):262-264.
94. Schuhmacher C, Becker K, Dittler HJ, Hofler H, Siewert JR, Stein HJ. Fibrovascular esophageal polyp as a diagnostic challenge. Dis Esophagus 200;13(4):324-327.

95. Matsushita M, Okazaki K. Atypical EUS features of gastric inflammatory fibroid polyps. Gastrointest Endosc 2005;61(4):637-638.
96. Ponsaing LG, Kiss K, Hansen MB. Clasiification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract. World J Gastroenterol 2007;13(24):3301-3310.
97. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. Nat Rev Cancer 2011; 11: 865–78.
98. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol 2012; **13:** 265–74.
99. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983; 7: 507–19.
100. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; **279:** 577–80.
101. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; **347:** 472–80.
102. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. The Lancet Volume issue 2013; Published online April 24, 2013 DOI:10.1016/S0140-6736(13)60106-3
103. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. Histopathology 2008;53:245–66.
104. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofi bromatosis: a pathologic and molecular study. Mod Pathol 2005; 18: 475–84.
105. Miranda C, Nucifora M, Molinari F, et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 2012; 18: 1769–76.
106. Novelli M, Rossi S, Rodriquez-Justo M, et al.: DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. Histopathology 2010;57:259–270.
107. Muccariani C, Rossi G, Bertolini F, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. BMC Cancer 2007; 7: 230.
108. Владимиров Б. Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ). Възможности за ендоскопска диагностика и лечение. Ретроперитонеални и Редки Абдоминални Тумори. II Национална Конференция по Хирургия и Онкология, Шумен, 28-30 Април 2011. Сборник доклади (под ред. Д. Дамянов). МЕДАРТ 2011. Доклад: 256-258.
109. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Gastroenterol Clin N Am 42 (2013) 399–415.
110. Miettinen M, Makhlouf HR, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 906 cases prior to imatinib with longterm follow-up. Am J Surg Pathol. 2006;30:477–489.

111. Ponsaing LG, Kiss K, Loft A, et al. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. World J Gastroenterol. 2007;13:3301–10.
112. Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. Gastrointest Endosc.2002; 55: 37-43.
113. Cichoż-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M: Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment; POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ 2008; 118 (4); 216-20
114. Shah P. et al. Predicting Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors Using Endoscopic Ultrasound. Digestive Diseases and Sciences, Volume 54, Number 6 (2009), 1265-1269
115. Kim GH, Park Y, Kim S. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? World J Gastroenterol 2009;15(27):3376-3381.
116. Xu GQ, Zhang BL, Li YM. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for gastrointestinal leiomyoma. World J Gastroenterol 2003;9(9):2088-2091.
117. Ji F, Wang ZW, Wang LJ, Ning JW, Xu GQ. Clinicopathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors and diagnostic value of endoscopic ultrasonography. J Gastroenterol Hepatol 2008;23(8Pt 2):e318-e324.
118. Abraham SC. Distinguishing gastrointestinal stromal tumor from their mimics: an update. Adv Anat Pathol 2007;14(3):178-188.
119. Debol SM, Stanley MW, Mallery S, et al. Glomus tumor of the stomach: cytologic diagnosis by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol 2003; 28(6):316-321.
120. Yan SL, Yeh YH, Chen CH, et al. Gastric glomus tumor: a hypervascular submucosal tumor on power Doppler endosonography. J Clin ultrasound 2007;35(3):164-168.
121. Hong HS, Ha HK, Won HJ, et al. Gastric schwannomas: radiological features with endoscopic and pathological correlation. Clin Radiol 2008;63(5):536-542.
122. Jung MK, Jeon SW, Cho CM, et al. Gastric schwannomas: endosonographic characteristics. Abdom Imaging 2008;33(4):388-390.
123. Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors. Endoscopy 1997;29(9):850-853.
124. Yazumi S, Takahashi R, Kajiyama T, et al. Comparison of histological analysis and endosonographic features in esophageal granular cell tumors. Dig Endosc 2003;15:284-288.
125. Matsushita M, Takakuwa H, Nishio A. Characteristic endosonographic features of gastric inflammatory fibroid polyps. Endoscopy 2001;33(8):729-730.
126. Chak A. EUS in submucosal tumors. Gastrointest Endosc 2002; 56(4, Suppl):S43-S48.
127. Teshima CW, Sandha GS. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease. World J Gastroenterol 2014; 20(29): 9976-9989.
128. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 2013; 144: 1272-1281.

129. Tse F, Liu L, Barkun AN, Armstrong D, Moayyedi P. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. Gastrointest Endosc 2008; 67: 235-244
130. Ortega AR, Gómez-Rodríguez R. Et. al. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of "idiopathic" acute pancreatitis. Pancreas 2011; 40: 289-294.
131. Zhan X, Guo X, Chen Y, Dong Y, Yu Q, Wang K, Li Z. EUS in exploring the etiology of mild acute biliary pancreatitis with a negative finding of biliary origin by conventional radiological methods. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26: 1500-1503
132. Napoléon B, Dumortier J. Et. al. Do normal findings at biliary endoscopic ultrasonography obviate the need for endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspicion of common bile duct stone? A prospective follow-up study of 238 patients. Endoscopy 2003; 35: 411-415
133. Petrov MS, Savides TJ. Systematic review of endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for suspected choledocholithiasis. Br J Surg 2009; 96: 967-974
134. De Lisi S, Leandro G, Buscarini E. Endoscopic ultrasonography versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute biliary pancreatitis: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 367-374
135. Mariani A, Arcidiacono PG. Et al. Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology. Dig Liver Dis 2009; 41: 753-758
136. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med 1995; 332:1482-9
137. Gardner TB, Levy MJ. EUS diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2010;71(7):1280-9.
138. Bhutani MS, Arantes VN. et al. Histopathologic correlation of endoscopic ultrasound findings of chronic pancreatitis in human autopsies. Pancreas 2009;38(7):820-4.
139. Varadarajulu S, Eltoum I. et al. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. Gastrointest Endosc 2007;66:501-9.
140. The International Working Group for Minimal Standard Terminology in Gastrointestinal Endosonography. Minimal standard terminology in gastrointestinal endosonography. Dig Endosc 1998;10:159-84.
141. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. are we there yet? JOP 2004;5:1-7.
142. Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? Surg Clin North Am 1999;79:829e45.
143. Sahai AV, Zimmerman M, et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc 1998;48:18-25.

144. Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009;69:1251-61
145. Rajan E, Clain JE, Levy ML, et al. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. Gastrointest Endosc 2005;61:401-6.
146. Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2004;60:927-36.
147. Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. Pancreas 2003;27:14-9.
148. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Pitman MB, Fernandes-del Castillo C, Warshaw AL, Lauwers GY. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. Am J Surg Pathol 2005;29:1464-71.
149. Becher V, Mischke U. Groove pancreatitis. Int J Pancreatol 1991;10:173-82.
150. Eriksson L, Verbeke C. Pathology of pancreatitis. In: Pancreatitis – Diagnosis and Therapy. First Edition. Edited by M Lör and A-S Ake. UNI-MED Velag 2011:63-71.
151. Rahman SH, Verbeke CS, Dhanwant G, McMahon MJ, Menon KV. Pancreatico-duodenectomy for complicated groove pancreatitis. HPV 2007;9:229-34.
152. Mallery S, Gupta K, Diagnosis and Staging of Solid Pancreatic Neoplasms. From Endoscopic Ultrasonography, Second Edition 2009; Chapter 15; 110-126
153. DeWitt J, Devereux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. Ann Intern Med 2004;141(10):753–63.
154. AJCC Cancer Staging Manual. 6th Edition 2002: Springer-Verlag, New York.
155. Makary MA, Warshaw AL, Centeno BA, et al. Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management. Arch Surg 1998;133(4):361–5.
156. Soriano A, Castells A, Ayuso C, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. Am J Gastroenterol 2004;99(3):492–501.
157. Rosch T, Dittler HJ, Strobel K, et al. Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes. Gastrointest Endosc 2000;52(4):469–77.
158. Tseng JF, Tamm EP, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Venous resection in pancreatic cancer surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20(2):349–64.
159. Zhou et al. Pancreatic neuroendocrine tumors - A comprehensive review. International Journal of Cancer Volume 2012; 131:5.
160. Ong SL, Garcea G, Pollard CA et al. A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. Pancreatology 2009; 9:583–600.
161. Ehehalt, Saeger, Schmidt et al. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas; The Oncologist 2009;14:456–467

162. Rockall AG, Reznek RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;21(1):43-68.
163. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al: Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol 2000; 95:2271-7.
164. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, et al: Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Gastroenterol 2006; 101:266-73.
165. Caudill JL, Humphrey SK, Salomao DR: Islet cell tumor of the pancreas: Increasing diagnosis after instituting ultrasonography-guided fine needle aspiration. Acta Cytol 2008; 52:45-51
166. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: radiologic-clinicopathologic correlation. Radiographics. 2010;30: 1445–1464.
167. Atiq M, Bhutani M., et al. EUS-FNA for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Tertiary Cancer Center Experience. Dig Dis Sci (2012) 57:791–800
168. Behrns KE, Sarr MG, Strickler JG. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? Pancreas 1994;9:662-7.
169. DeWitt J, Jowell P, Leblanc J, et al. EUS-guided FNA of pancreatic metastases: a multicenter experience. Gastrointest Endosc 2005;61(6):689–96.
170. Dietrich, CF Jenssen C. Benign and malignant (cystic) tumors of the pancreas. In: Endoscopic Ultrasound. An Introductory Manual and Atlas. Second Edition. Edited by CF Dietrich. Georg Thieme Verlag 2011:337-65.
171. Brugge WR. Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. Gastrointest Endosc 2004;59:698-707.
172. Kevin McGrath. EUS for Pancreatic Cysts. In: Endoscopic Ultrasonography. Second Edition. Edited by FG Gress and TJ Savides. Blackwell Publishing Limited 2009:129-37.
173. Al-Haddad M. DeWitt J. The Role of EUS in Cystic Lesions of the Pancreas. In: Clinical Gastroenterology: Endoscopic Ultrasound. Edited by VM Shami and M Kahaleh. Springer Science+Business Media 2010:299-328.
174. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. Gastrointest Endosc 1997;45:268-76
175. Scott J, Martin I, Redhead D, Hammond P, Garden OJ. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: imaging features and diagnostic difficulties. Clin Radiol 2000;55:187-92.
176. Zamboni G, Longnecker DS, Kloppel G, Adler G, Hruban RH. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: World Health Organization classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Edited by SR Hamilton, LA Aaltonen. Lyon: IARC Press;2000:234-6.
177. Wilentz RE, Albores-Saavedra J, Hruban RH. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Semin Diagn Pathol 2000;17:31-42.

178. Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A, Nadji M, Henson DE, Alvarez L. Mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas: morphologic and immunocytochemical observations. Am J Surg Pathol 1987;11:11-20.
179. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 2006;6(1-2):17-32.
180. Aithal GP, Chen RY, Cunningham JT, Durkalski V, Kim EY, Patel RS, Wallace MB, Haweas RH, Hoffman BJ. Accuracy of EUS for detection of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. Gastrointest Endosc 2002;56:701-7.
181. Kubo H, Chijiiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, Takashima M, Nawata H. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol 2001;96:1429-34.
182. Procacci C, Graziani R, Bicego E, Bergamo-Andreis IA, Guarise A, Valdo M, et al. Serous cystadenoma of the pancreas: report of 30 cases with emphasis on the imaging findings. J Comput Assist Tomogr 1997;21:373-82.
183. Lewandrowski K, Warshaw A, Compton C. Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma. Hum Pathol 1992;23:871-5.
184. Gouhiri M, Soyer P, Barbagelatta M, Rymer R. Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: CT and endosonographic features. Abdom Imaging 1999;24:72-4.
185. Bardales RH, Centeno B, Mallery JS, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solidpseudopapillary tumor of the pancreas: a rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features. Am J Clin Pathol 2004;121(5):654–62.
186. Seo HE, Lee MK, Lee YD, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Bae HI, Kim SG, Yoon YK. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. J Clin Gastroenterol 2006;40(10):919-22.
187. Adsay NV, Hasteh F, Cheng JD, Bejarano PA, Lauwers GY, Batts KP, et al. Lymphoepithelial cysts of the pancreas: a report of 12 cases and a review of the literature. Mod Pathol 2002;15:492-501.
188. Policarpio-Nicolas ML, Shami VM, Kahaleh M, Adams RB, Mallery S, Stanley MW, et al. Fine-needle aspiration cytology of pancreatic lymphoepithelial cysts. Cancer 2006;108:501-6.
189. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localization of pancreatic islet cell tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005;19:177-93.
190. Fockens P, Johnson TG, van Dullemen HM, et al. Endosonographic imaging of pancreatic pseudocysts before endoscopic transmural drainage. Gastrointest Endosc 1997;46:412-16.
191. Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ, DiMagno EP, Petersen BT, Gostout CJ. Utility of endoscopic ultrasonography in endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts in selected patients. Mayo Clin Proc 2001;76:794-8.

XI. Публикации и участия, свързани с дисертационния труд

I. Публикации в списания с ISI импакт фактор

1. **Valerieva Y**, Lutakov I, Golemanov B, Jelev G, Vladimirov B. A Rare Case of Incidental Common Bile Duct Adenoma – Endoscopic Ultrasound Evaluation. *Balkan Medical Journal,* DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.1485 In press. /Journal Impact Factor 1.083. 5-Year Impact Factor 0.73. Eigenfactor Score 0.000820/

II. Публикации в национални списания

2. **Валериева Я**, Големанов Б, Гецов П, Цолова Н, Пиръова Е, Танкова Л, Митова Р, Драгойчев Д, Терзиев И, Владимиров Б. Ендоскопска ехография при диагностиката и проследяването на ГИСТ на горния етаж на гастро-интестиналния тракт – предварителни резултати. *Диагностичен и терапевтичен ултразвук* 2012;20(2/3):66-71.
3. Големанов Б**, Валериева Я**, Колев Н, Владимиров Б, Танкова Л, Митова Р, Цолова Н, Коруков Б, Асенов Я, Терзиев И. Горноендоскопска ехография – основни аспекти, съвременно приложение, собствен опит. *Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук* 2013;21(2-3):48-59.

III. Участия в международни научни форуми

1. **Valerieva Y**, Golemanov B, Gecov P, Terziev I, Vladimirov B, Asenov Y. Role of endosonography in detecting gastric malignancies. 22st United European Gastroenterology Week, Vienna, Austria, 18-22 October 2014. *UEG Journal* 2014: Abstract: A501, P1355. (*National Scholar Award*)
2. **Valerieva Y**, Golemanov B, Gecov P, Terziev I, Vladimirov B. Gastroenteropancreatic NETs – a diagnostic challenge demanding team play.

Novartis Oncology Alphabet (NOA). Split, Croatia 16-18 October 2015:poster. (*3-rd Best Poster Award*)

IV. Участия в национални научни форуми

3. Големанов Б, **Валериева Я**, Колев Н, Владимиров Б, Танкова Л, Митова Р, Цолова Н, Коруков Б, Асенов Я, Терзиев И. Горноендоскопска ехография – една година собствен опит с поглед и очаквани надежди в бъдещето. XVI Конгрес по Ултразвук в Медицината, Пловдив, 7-9 Ноември 2013. Диагностичен и Терапевтичен Ултразвук 2013;21(2-3):14.
4. **Валериева Я**, Големанов Б, Гецов П, Терзиев И. Ролята на ендоскопския ултразвук в диагностиката на малигнените заболявания на стомаха. XIX Конгрес по Ултразвук в Медицината. Златни пясъци, Варна, 15-18 Септември 2016. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2016;24(2):26-27.