Ricardo Teles Schulz

**Contribuição dos aspectos endoscópicos e ecoendoscópicos
para o diagnóstico diferencial das lesões subepiteliais gástricas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Schulz, Ricardo Teles

Contribuição dos aspectos endoscópicos e ecoendoscópicos para o diagnóstico diferencial das lesões subepiteliais gástricas / Ricardo Teles Schulz. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Fauze Maluf Filho.

Descritores: 1.Endossonografia 2.Endoscopia 3.Leiomoma 4.Tumores do estroma gastrointestinal 5.Neoplasias gástricas

USP/FM/DBD-131/15

Dedicatória

“Às minhas filhas, Letícia, Helena e Luisa,
minha fonte de felicidade
e à minha esposa, Julie,
com quem compartilho
o sentido de nossas vidas.”

Agradecimentos

Especialmente à minha família, meus pais Jane e Edson, onde encontro suporte e carinho.

À minha esposa, Julie, e minhas filhas, Letícia, Helena e Luisa, motivos de todo esforço e dedicação; perto de vocês, todo o restante fica pequeno, por maior que seja; e para vocês, tudo ganha a maior importância, por menor que seja. Meu pensamento sempre esteve *em* vocês, e dessa forma sempre estarão comigo, onde quer que eu esteja.

Ao meu Mestre, Dr. Fauze Maluf Filho, pela sábia orientação firme, constante e paciente que tornou possível concretizar esta tese. Agradeço pela oportunidade de convivência e aprendizado com alguém que muito admiro.

À Dra. Lizandra Castilho Fábio, por acreditar continuamente em nosso trabalho, pela inestimável competência nas análises estatísticas, meu afetuoso agradecimento.

Às *meninas* do consultório, Cláudia H Schiochet, Elisabeth H Floriano, Aline Holler e Camila Deschamps, pelo apoio e cooperação. À Camila pela importante ajuda logística e dedicação.

Aos amigos, colegas e funcionários do ambulatório de endoscopia que me receberam e me apoiaram.

À Dra. Sheila Carvalho, pela cooperação e contribuição fundamental nas análises histológicas.

À Vilma, pelo auxílio, dedicação, prestatividade e paciência nas orientações quanto à pós-graduação

Aos colegas que compuseram minha banca de qualificação, pelas valiosas críticas que aperfeiçoaram o trabalho, Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Jr, Prof. Dr. Tomás Navarro Rodriguez, Prof. Dr. André Zonetti de Arruda Leite, Prof^a. Dr^a. Adriana Vaz Safatle Ribeiro e Prof. Dr. Bruno da Costa Martins.

Aos pacientes que participaram desse estudo, e em favor dos quais dedica-se integralmente os resultados do avanço do saber científico.

“O médico, como tal, nem pode fechar as portas d'alma,
nem apagar a luz do entendimento”

Miguel Torga

Essa tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências: adaptação de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO - 01
2. OBJETIVO - 25
3. MÉTODO - 25
 - 3.1. Ética - 25
 - 3.2. Casuística - 25
 - 3.3. Dados demográficos, ecoendoscópicos e histológicos - 26
 - 3.4. Metodologia Estatística - 29
4. RESULTADOS - 34
 - 4.1. Resultados - 34
 - 4.2. Análises estatísticas - 40
 - 4.2.1. Gênero - 40
 - 4.2.2. Idade - 41
 - 4.2.3. Localização - 45
 - 4.2.4. Dimensão - 49
 - 4.2.5. Características ecoendoscópicas - 51
 - 4.2.6. Modelos logísticos de regressão - 56
5. DISCUSSÃO - 59
6. CONCLUSÕES - 93
7. ANEXOS - 94
8. REFERÊNCIAS - 150

Lista de Tabelas

Tabela 1 (Anexo A) - Características das lesões subepiteliais à endoscopia e ecoendoscopia (7,5MHz) - 94

Tabela 2 - Camadas da parede gastrointestinal observadas à ecoendoscopia (EE), seu aspecto e relação com histologia - 14

Tabela 3 – Diagnóstico diferencial das lesões subepiteliais pela ecoendoscopia - 16

Tabela 4 (Anexo B) - Diagnóstico diferencial das LSE pela análise imuno-histoquímica - 99

Tabela 5 – Distribuição do gênero e diagnósticos histológicos - 41

Tabela 6 – Distribuição da idade e diagnósticos histológicos - 42

Tabela 7 – Distribuição dos diagnósticos histológicos segundo a localização - 45

Tabela 8 – Distribuição dos diagnósticos histológicos e suas dimensões nos 55 pacientes - 49

Tabela 9 – Distribuição das características ecoendoscópicas conforme os diagnósticos histológicos das LSE nos 55 pacientes - 52

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma de avaliação e inclusão de pacientes, no período de outubro de 2003 a agosto de 2011 - 35

Figura 2 - A. Lesão subepitelial em cárdia, visão endoscópica. B. Visão ecoendoscópica da lesão com controle da imagem da agulha de punção aspirativa intra-lesional - 35

Figura 3– Visão ecoendoscópica de GIST submetido à punção aspirativa, com imagem da inserção da agulha intra-tumoral - 36

Figura 4 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) obtido por punção aspirativa por agulha fina guiada por ecoendoscopia, com coloração por imuno-histoquímica positiva para CD34 - 36

Figura 5 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) mostrando múltiplas células fusiformes com citoplasmas eosinofílicos (H&E - 37

Figura 6 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para CD117 - 37

Figura 7 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para CD117 - 38

Figura 8 – Fotomicrografia mostrando espécime de Leiomioma (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para actina músculo-liso - 38

Figura 9 – Fotomicrografia mostrando espécime de Leiomioma (emblocado, H&E - 39

Figura 10 – Fotomicrografia mostrando espécime de Schwannoma (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para S100 - 39

Figura 11 – Fotomicrografia mostrando espécime de Lipoma (emblocado, H&E - 40

Figura 12 – Curva ROC da distribuição da idade em relação ao diagnóstico GIST - 44

Figura 13 – Curva ROC da distribuição da idade em relação ao diagnóstico Pâncreas ectópico - 44

Figura 14 – Apresentação endoscópica de Leiomioma em cárdia - 47

Figura 15 – Imagem endoscópica de GIST em corpo gástrico - 47

Figura 16 - Análise residual com gráfico de envelope simulado: os resíduos não ultrapassam a faixa de confiança - 48

Figura 17 – Curva ROC da distribuição da dimensão em relação ao diagnóstico GIST - 50

Figura 18 – Curva ROC da distribuição da dimensão em relação ao diagnóstico pâncreas ectópico - 51

Figura 19 – Imagem ecoendoscópica com detecção de fluxo intralesional (Doppler) em GIST - 54

Figura 20 - Aspecto Heterogêneo ecoendoscópico detectado em GIST - 54

Figura 21 – Imagem ecoendoscópica hipoecóica de Leiomioma - 55

Figura 22 – Imagem ecoendoscópica hiperecóica de Lipoma - 55

Figura 23 - Análise residual com gráfico de envelope simulado aplicado ao modelo logístico GIST: os resíduos não ultrapassam a faixa de confiança - 58

Resumo

Schulz RT. *Contribuição dos aspectos endoscópicos e ecoendoscópicos para o diagnóstico diferencial das lesões subepiteliais gástricas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. 176p.

INTRODUÇÃO: O termo lesão subepitelial se refere a qualquer protrusão ao lúmen do trato gastrointestinal recoberta por mucosa de aspecto normal. A realização de biópsias endoscópicas apresenta rendimento diagnóstico limitado. A ecoendoscopia é considerada o teste diagnóstico de escolha para avaliar diversas características da lesão subepitelial. **OBJETIVO:** Em relação às lesões subepiteliais gástricas, avaliar dados clínicos, topográficos e ecoendoscópicos como fatores preditores do diagnóstico histopatológico. **MÉTODOS:** selecionados 55 pacientes adultos atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de outubro de 2003 a agosto de 2011 com diagnóstico de lesão subepitelial gástrica à endoscopia digestiva alta, submetidos à ecoendoscopia, com diagnóstico histopatológico, utilizando-se como procedimentos de investigação a ecoendoscopia e a análise histológica/imuno-histoquímica do material obtido por punção ecoguiada e/ou ressecção/biópsia endoscópica/cirúrgica. As seguintes variáveis foram incluídas para análise, relacionando-as ao diagnóstico histopatológico: tamanho; camada ecoendoscópica; aspecto ecográfico; limites; detecção de fluxo ao Doppler e distribuição topográfica gástrica. **RESULTADO:** Utilizando modelo logístico para variáveis associadas aos diagnósticos ($p < 0,05$), observamos que no caso do tumor gastrointestinal estromal (GIST) a probabilidade da lesão localizar-se na cárdia é baixa (4,5%); há maior risco de GIST em pacientes acima de 57 anos ($RC=8,9$, $IC95\%7.6,10.2$), lesão $\geq 21mm$ ($RC=7,15$, $IC95\%5.88, 8.43$), com fluxo ao *Doppler* ($RC =9$, $IC95\%6.6, 11.4$), limite irregular ($RC= 7,75$, $IC95\%6, 9.4$) e inserida na 4ª. camada parietal ($RC=18,8$ $IC95\% 16.7, 20.94$); o leiomioma apresentou alta probabilidade (95%) para cárdia com $RC = 390$ ($IC95\% 387, 394$); o modelo de regressão múltipla indicou as variáveis dimensão, distribuição topográfica gástrica e camada parietal como significativas para GIST, e distribuição topográfica gástrica (cárdia) para leiomioma. **CONCLUSÃO:** Existe associação entre a localização da lesão subepitelial

gástrica na topografia da cárdia e os diagnósticos de Leiomioma e GIST, com comportamento inverso, sendo o leiomioma o diagnóstico mais provável nesta situação. O modelo logístico de regressão múltipla indica que as variáveis significativas para afastar o diagnóstico de GIST são localização na cárdia, fora da 4a. camada parietal ecoendoscópica e diâmetro da lesão de até 20mm.

Descritores: 1.Endossonografia 2.Endoscopia 3.Leiomioma 4.Tumores do estroma gastrointestinal 5.Neoplasias Gástricas

Summary

Schulz RT. Predictive endoscopic and echoendoscopic features of histology of incidental gastric subepithelial lesions [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015. 176p.

BACKGROUND: The term subepithelial mass (SEM) refers to any protrusion of the lumen of the gastrointestinal tract covered by a normal appearance mucosa. The performance of endoscopic biopsies has limited diagnostic yield. Endoscopic ultrasonography (EUS) is considered the diagnostic test of choice to assess various characteristics of SEM. **AIM:** to investigate the association between patients' clinical characteristics, EUS features and gastric topography with the histopathological diagnosis of gastric SEM, using as diagnostic gold standard the histological and immunohistochemical analysis of the material obtained by fine-needle aspiration and/or surgical resection. **METHODS:** fifty-five patients selected at the Clinics Hospital - University of São Paulo, from October 2003 to August 2011 with a endoscopic diagnosis of gastric SEM, who underwent EUS, with histopathologic confirmed diagnosis. The following variables were included for analysis: size, echoendoscopic layer, sonographic appearance, echogenicity, irregular outer limits, Doppler flow signal and topographic distribution. **RESULTS:** Applying logistic regression for variables associated with the diagnoses ($P < .05$), we found that in the case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) the probability of the lesion to be located in the cardia is low (4.5%); there is greater risk of GIST in patients older than 57 years ($OR = 8.9$, 95% CI 7.6, 10.2), with lesion ≥ 21 mm ($OR = 7.15$, 95% CI 5.88, 8.43), positive Doppler ($OR = 9$, 95% CI 6.6, 11.4), irregular outer limits ($OR = 7.75$, 95% CI 6, 9.4) and located at 4th. parietal layer ($OR = 18.8$ 95% CI 16.7, 20.94); if leiomyoma, the likelihood of this lesion in the cardia was high (greater than 95%) with odds ratio of 390; multiple regression model indicated the size, topographic distribution and gastric parietal layer as significant for GIST, and gastric topographic distribution (cardia) for leiomyoma. **CONCLUSION:** There is an association between the location of gastric subepithelial lesion in the topography of cardia and diagnostics of leiomyoma and GIST, with opposite behavior, being leiomyoma the most likely diagnosis. Multiple regression analysis indicates cardia location, lesion outside 4th. parietal

layer and diameter of up to 20mm as significant variables to exclude GIST diagnosis.

Descriptors: Endosonography; Endoscopy; Leiomyoma; Gastrointestinal stromal tumors; Gastric neoplasms.

1. INTRODUÇÃO

O termo massa, elevação ou lesão subepitelial (LSE) se refere a qualquer protrusão ao lúmen do trato gastrointestinal (TGI) recoberta por mucosa de aspecto normal, e pode corresponder à massa subepitelial ou mesmo à impressão/abaulamento da mucosa causada por estrutura extramural, neoplásica ou não.^{1,2} LSE é um termo amplo, que compreende uma variedade de condições não-neoplásicas e neoplásicas, tanto benignas como malignas, sendo a aparência endoscópica o denominador comum. Para descrever o aspecto endoscópico, prefere-se o termo lesão subepitelial à lesão submucosa, aquele mais abrangente do que este, indicando uma lesão expansiva abaixo da superfície interna do órgão, sem sugerir camada específica da parede.³ O termo lesão submucosa, embora frequentemente utilizado, fica reservado às lesões originárias da submucosa histológica, exigindo caracterização ecoendoscópica ou histopatológica.⁴

A prevalência de LSE diagnosticada por endoscopia digestiva alta (EDA) foi de 0,36% em estudo retrospectivo com 15.104 pacientes, sendo a prevalência populacional em endoscopias de rotina ainda pouco caracterizada.⁵ A LSE gera verdadeiro desafio diagnóstico, cuja solução necessita frequentemente da interação coordenada entre cirurgião, endoscopista, patologista e gastroenterologista, sendo fundamental o diálogo entre os pares para a adequada condução do caso.³ Tal achado suscita questões importantes: a LSE representa um achado patológico? Trata-se de uma lesão que é resultado de compressão extrínseca à parede gástrica? Ou há um tumor intrínseco à parede do órgão, abaixo da sua superfície? Finalmente, e mais

importante, qual é o risco de malignidade que a lesão em questão apresenta, que está diretamente ligado à definição da natureza histológica da LSE, para então seguir-se a conduta mais adequada?⁶ No entanto, as respostas a estas questões podem não se revelar direta ou facilmente; durante as etapas da estratégia diagnóstica da LSE, obstáculos podem surgir durante a sua avaliação, relacionados às limitações inerentes aos métodos diagnósticos ou a própria natureza histológica da lesão.^{2,6}

As LSE são comumente incidentais, embora possam provocar complicações como sangramento, obstrução, disfagia e/ou dor.² Os sintomas mais comuns à apresentação são relacionados à hemorragia gastrointestinal, ocorrendo em mais da metade dos casos sintomáticos.⁷

É vasto o diagnóstico diferencial das LSE, incluindo lesões intra- ou extramurais, benignas, sem potencial maligno como lipoma e leiomioma, ou malignas, e até mesmo compressão exercida por órgãos vizinhos não doentes.⁸ A longa lista de condições que se apresentam como LSE inclui predominantemente neoplasias benignas e lesões não-neoplásicas (Anexo A, Tabela 1); porém aproximadamente 15% dos tumores ressecados e analisados em estudos com ecoendoscopia são malignos.⁶ Mesmo que esta frequência esteja superestimada por excluir lesões não ressecadas, o risco existe e determina atitude prudente frente a pacientes com LSE; podem ser lesões incidentais, mas não banais. Chama a atenção o risco variável de malignidade para lesões distribuídas pelo TGI alto, a depender do órgão afetado. É muito baixo no esôfago (1%), baixo no duodeno (5%) e moderado no estômago (16%).⁶

Segundo série ecoendoscópica que avaliou LSE do TGI predominantemente gástricas submetidas à ressecção, as mais frequentes foram os tumores gastrointestinais estromais (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST), correspondendo a 74% das neoplasias malignas, superando em frequência outros tipos de lesões como tumor neuroendócrino (TNE), com 9%, linfomas que se apresentam com aspecto subepitelial (2%), metástase para a parede do TGI (3%), e outras condições muito raras (3%).⁶ Se lesões mucosas que mimetizam LSE (carcinomas –contribuindo com 9%- e TNE) e condições raras forem excluídas, a lista de LSE malignas/potencialmente malignas restringe-se basicamente para os tumores gastrointestinais estromais (*gastrointestinal stromal tumors* – GIST).^{6, 9-16}

Lesões não neoplásicas como pâncreas ectópico também podem corresponder à LSE. Também denominado pâncreas aberrante ou heterotópico, é definido como tecido pancreático não típico sem continuidade vascular ou anatômica com o pâncreas normal, ocorre em aproximadamente 1,1% dos exames de EDA e 0,6-13% das autópsias; em 90% dos pacientes é encontrado do estômago, duodeno ou jejuno proximal.¹⁷ Os pacientes apresentam idade variável ao diagnóstico; em estudo com 26 pacientes, a idade variou de 18 a 71 anos.¹⁸ A idade mais comum é entre 3ª. e 5ª. década de vida, e 85 a 95% das lesões gástricas localizam-se no antro. Lesões maiores que 15 mm são mais propensas a causar sintomas e causam dúvida diagnóstica.¹⁹

Neoplasias mesenquimais benignas, principalmente schwannoma e leiomioma, devem ser incluídas entre as possíveis lesões. Os schwannomas são raros tumores neurogênicos de células de Schwann. Raramente ocorrem

no TGI. Neste caso, acometem mais comumente o estômago e representam 0,2% de todas as neoplasias gástricas, e 2-7% dos tumores mesenquimais do TGI, sendo o terceiro em frequência, comparado ao GIST (~65%) e leiomiomas (~30%).²⁰ Schwannomas gástricos advêm das fibras nervosas do plexo de Auerbach ou, menos comumente, do plexo de Meissner. São tumores encapsulados de crescimento lento compostos de células de Schwann em uma matriz colagenosa. Com o aumento do tumor, há o deslocamento do nervo para a periferia da lesão, preservando a função neural.²¹ O leiomioma, tumor benigno de músculo liso que predomina no esôfago, pode ser clínica, endossonográfica e histologicamente indistinguível de outras neoplasias de células fusiformes como schwannoma e GIST, sendo definido pelo estudo imuno-histoquímico positivo para actina e desmina, e negativo para c-kit e S100.¹²

Devido à predominância, avanços no conhecimento da patogênese, do comportamento e das implicações terapêuticas, é evidente na literatura a importância que os GIST suscitam sobre as demais lesões.

O termo Tumor Gastrointestinal Estromal foi introduzido por Mazur e Clark em 1983 como referência ao principal grupo de tumores mesenquimais do TGI, que à época não podia ser distinguido dos tumores de músculo liso ou de origem neurogênica.²² De fato, as LSE mesenquimais mais comuns do TGI são os GIST, que apresentam predileção pela localização gástrica, correspondendo aproximadamente a 65% desses tumores, em pacientes entre a 5ª. e 6ª. década de vida.²³⁻²⁵ Dados epidemiológicos estimam a incidência do GIST em 1 a 2 casos/milhão ao ano.²⁶⁻²⁹

Portanto, frente à LSE gástrica, deve-se considerar a possibilidade diagnóstica de GIST, dada sua predileção pelo sítio gástrico e pelo impacto à conduta terapêutica que esse diagnóstico provoca, pois são atualmente consideradas lesões malignas ou potencialmente malignas.³⁰

Dessa forma, os GIST designam um grupo de tumores mesenquimais GI que originam-se da parede do TGI, mesentério, omento ou retroperitônio, e englobam a maioria dos tumores previamente classificados como neoplasias gastrointestinais de músculo liso, devido à característica histológica de células fusiformes e aparente origem na camada muscular própria da parede do trato digestivo.¹ À histologia, a maioria dos GIST são do tipo de células fusiforme (70%), indistinguível da apresentação histológica de um leiomioma, e apenas o painel imuno-histoquímico pode efetuar a diferenciação diagnóstica. Em 20% dos casos apresentam-se como tipo histológico epitelióide, ou misto em 10%.³⁰

Em 1998, a observação de que os GIST expressam CD117 (receptor de membrana proteína tirosina-quinase KIT, ou simplesmente proteína c-kit), assim como CD34 (glicoproteína transmembrana e antígeno de célula progenitora hematopoiética encontrada em células mesenquimais), compartilhando marcadores similares com as células intersticiais de Cajal, foi passo fundamental para o início da elucidação da gênese e classificação correta dos tumores mesenquimais.³¹ A descoberta de mutações com ganho de função no proto-oncogene c-KIT, com consequente ativação constitutiva do receptor transmembrana tirosina-quinase KIT, e da confirmação da típica expressão imuno-histoquímica do antígeno CD117, forneceram o caminho para que muitos dos tumores mesenquimais indefinidos ou neoplasias de músculo liso do TGI e leiomiossarcomas assim previamente diagnosticados fossem re-

classificados como GIST.³¹⁻³³ Postula-se que o GIST se origina de células-tronco que logo se diferenciariam em células de Cajal.³⁴ Estas formam uma rede especializada de células marca-passo localizadas no plexo de Auerbach, constituindo a interface entre a inervação autonômica da parede intestinal e a musculatura lisa intestinal, regulando os movimentos peristálticos.³⁴

Com o uso sistemático de técnicas imuno-histoquímicas se observou que supostas neoplasias de músculo liso habitualmente não expressavam marcadores de músculo liso (actina e desmina), mas expressavam de forma constante outras proteínas como CD117 e CD34, configurando grupo particular de lesões histologicamente semelhantes porém com expressão imuno-histoquímica diferenciada entre si.³³ Portanto a expressão da proteína c-kit distingue os GIST dos leiomiomas/schwannomas e de outros tumores mesenquimais do TGI e é reconhecida como marcador altamente sensível e específico para GIST.³⁵

O KIT, portanto, é uma receptor transmembrana de 145 KDa com atividade tirosina-quinase; o CD117 é um epítipo localizado no domínio extracelular deste receptor; o gene c-kit se localiza no braço longo do cromossomo 4, próximo ao gene do PDGFR (receptor fator de crescimento derivado de plaquetas).³¹ O estímulo do receptor KIT, seja por seu ligante habitual, seja por mutações, conduz à ativação em cascata de diversas vias de sinalização intracelular que regulam a proliferação, adesão, apoptose e diferenciação celular.³¹ A expressão do KIT seria necessária para a diferenciação e proliferação de células precursoras em células de Cajal. Provavelmente a célula progenitora teria a capacidade de se diferenciar ou em célula muscular lisa ou em célula intersticial de Cajal.³⁴ A ativação normal do

KIT depende do seu ligante, o fator de célula tronco (também chamado de fator de crescimento de mastócito), é essencial para a manutenção fisiológica da hematopoiese, melanogênese, gametogênese e desenvolvimento de mastócitos e células intersticiais de Cajal.³⁴ As mutações no gene KIT no GIST resultam em ativação independente do ligante da proteína KIT anormal, evento precoce e crucial na oncogênese do GIST. Na pequena (<5%) porção de lesões GIST com aparente falta de mutações KIT, níveis elevados de ativação KIT ou mutações oncogênicas alternativas e mutuamente excludentes (exemplo, no PDGFRA) podem estar envolvidos.^{36,37}

A tirosina-quinase (KIT) é detectada imuno-histoquimicamente pela reatividade com o antígeno CD117, geralmente resultando em coloração citoplasmática forte e difusa. A expressão imunofenotípica desta proteína transmembrana determina a sua classificação, sendo que os GIST universalmente (95%) apresentam positividade para CD117, frequentemente (aproximadamente 70%) expressam CD34 e, variavelmente, actina de músculo liso (30-40%, predominantemente em intestino delgado), e raramente (<5%) expressam desmina.^{38,35,39} Como previamente descrito, a positividade para c-kit define o diagnóstico de LSE como GIST e pode ser determinada com precisão em material obtido por PAAF-EE.³⁹ Estas características imuno-histoquímicas permitem o diagnóstico diferencial com o leiomioma, tumor mesenquimal benigno que caracteristicamente expressa actina de músculo liso e desmina e *não* expressa c-kit e CD34, e com o schwannoma, outro tumor mesenquimal benigno, que produz proteína S-100 e enolase neurônio-específica.⁴⁰ Assim, de fato a presença da expressão KIT em tumor gastrointestinal mesenquimal estabelece o diagnóstico de GIST.

No entanto, o caminho para se tentar estabelecer o diagnóstico histopatológico da LSE pode ser longo e infrutífero. A depender da avaliação clínica, pode-se lançar mão de exames endoscópicos, radiológicos, ecoendoscópicos e obtenção de material para estudo histopatológico.⁴¹ A avaliação endoscópica inicial, além de papel fundamental para a detecção da LSE, pode direcionar a estratégia diagnóstica a ser adotada em sequência, sendo de fundamental importância a diferenciação com lesões epiteliais que mimetizam LSE.^{6, 35}

Dessa forma, durante o exame endoscópico algumas características da lesão devem ser abordadas para melhor caracterizá-la, como tamanho (estimado com auxílio de instrumental/pinça de dimensão conhecida como referencial situado adjacente à lesão), forma e cor (lipomas são tipicamente amarelados, vasos podem ser azulados e cistos, translúcidos).¹⁻³ A mensuração da dimensão de LSE intramural efetuada da forma acima descrita pode ser considerada acurada, pois apresenta uma forte correlação com a medida realizada pela ecoendoscopia (EE), com diferença de apenas $3,3\text{mm} \pm 3,3\text{mm}$.⁴² É importante a pesquisa da mobilidade da lesão, observando-se a possível alteração da sua conformação com a mudança de decúbito do paciente no caso de compressão extrínseca como causa do abaulamento, bem como a avaliação da consistência, testada pela palpação e impressão da superfície da LSE com fórceps de biopsia, buscando-se a presença de consistência “flutuante” ou pulsatilidade que, se presente, leva à suspeita de natureza vascular; ou macia que se entalha deprimindo o centro e elevando as bordas quando pressionada gentilmente com fórceps de biopsia - sinal do travesseiro (*pillow sign*), específico para lipoma.⁴³⁻⁴⁵

Endoscopicamente, as LSE comumente apresentam mucosa sobrejacente de aspecto normal, com coloração similar à mucosa ao redor, embora ulcerações umbilicadas verdadeiras possam ocorrer principalmente em lesões sólidas como GIST, ou ulcerações superficiais sem umbilicação, as quais podem refletir apenas necrose da parede tecidual.^{2,3} Uma exceção à presença de superfície lisa e íntegra que recobre a LSE é a presença típica de umbilicação (depressão) central se pâncreas ectópico.⁴ Noventa por cento das lesões identificadas como pâncreas ectópico apresentaram umbilicação central, que corresponde à abertura de um ducto, tornando possível o seu diagnóstico endoscópico presuntivo.¹⁷

Contudo, apesar da avaliação adequada de todas as possíveis características supracitadas, a endoscopia obtém desempenho limitado na diferenciação entre LSE intramurais e compressões extrínsecas, com sensibilidade de 87% e especificidade de apenas 29% segundo estudo multicêntrico.⁴⁶ Mesmo quando o médico endoscopista suspeita que LSE seja intramural, a massa origina-se de fora da parede do tubo digestivo em até 30% dos casos.⁴⁶ Assim, lesões extramurais podem produzir aparência endoscópica indistinguível daquela produzida por lesão intramural. O achado de LSE detectada pelo endoscopista impõe o diagnóstico diferencial entre lesões com comportamentos biológicos distintos, desde benignas até malignas, sob o mesmo aspecto endoscópico inicial.⁵ Excetuando-se poucas circunstâncias em que o exame endoscópico pode ser suficiente para o diagnóstico devido o aspecto típico da LSE (exemplo: lipoma, pâncreas ectópico), o desafio diagnóstico é real e demanda lançar-se mão de outros métodos para a determinação da causa da LSE.^{2,3}

Sabe-se que o leiomioma é o tumor mesenquimal mais comum do esôfago e o GIST, do estômago.⁴⁷ Quanto às lesões mesenquimais gástricas, a avaliação da localização e distribuição topográfica como potencial fator preditor histológico ou de malignidade é pouco explorada na literatura, com estudos restritos a lesões com indicação de ressecção ou séries de revisão patológica.^{7,48,49} Interessante estudo que abordou o seguimento de 50 casos de LSE gástricas encontrou como fator de risco para crescimento tumoral a localização da lesão em cárdia e fundo, com razão de chance de 5,08 (IC1,37-18,8), o que poderia corroborar um possível comportamento diferenciado da LSE de acordo com a variação de localização intra-gástrica.⁵⁰

A realização de biópsias endoscópicas com fórceps convencional usualmente não é diagnóstica devido à habitual amostragem superficial de tecido no caso de lesão revestida por superfície íntegra.^{5,51} Em estudo retrospectivo houve representatividade adequada da submucosa em apenas 35% dos casos.⁵ Revisão sistemática que incluiu 4.534 pacientes indica que a endoscopia com biópsias da mucosa é raramente diagnóstica, particularmente em pacientes sem sangramento digestivo.⁵² Estudo prospectivo de biópsias com fórceps de maior tamanho, usando a técnica de biópsia-sobre-biópsia em LSE, resultou em acurácia diagnóstica de apenas 17%.⁵³ A depender da insistência e do número de biópsias, esta cifra pode chegar a 80%, embora às custas de tempo prolongado do procedimento e complicações como sangramento.⁵⁴

Apesar do baixo rendimento diagnóstico da biópsia endoscópica habitual, é razoável a sua realização para excluir pólipos verdadeiros ou lesões epiteliais que mimetizam aspecto subepitelial e para detectar lesões que

surgem da mucosa profunda, lâmina própria ou *muscularis mucosae*, por exemplo TNE/carcinóide.⁴ Por outro lado, o endoscopista deve se antecipar ao provável achado de tecido de aspecto histológico normal ou que não espelha a genuína natureza da LSE à biópsia endoscópica, e dar subsídio ao prosseguimento da investigação.

Outros métodos diagnósticos radiológicos, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassom transabdominal também apresentam desempenho limitado seja referente à mera identificação do tumor subepitelial de menor dimensão ou à determinação da natureza intra- ou extramural da lesão. São incapazes de definir a camada de origem da lesão na parede do órgão, embora possam ter importância na identificação de lesões secundárias à distância.⁵⁵⁻⁵⁷ À tomografia, sinais de lesão de alto grau incluem metástases hepáticas, infiltração da parede gastrointestinal, superfície irregular, margens pouco definidas, captação heterogênea do meio de contraste e acometimento peritoneal. No entanto, não há correlação estabelecida entre a aparência radiológica e o potencial de malignidade em relação ao grau de necrose, hemorragia, formação cística ou forma de captação do contraste às imagens tomográficas.⁵⁶⁻⁵⁷ Tumores maiores (>6 cm) com potencial maligno frequentemente mostram áreas centrais de necrose ou hemorragia. Estas massas geralmente deslocam órgãos adjacentes e vasos, mas invasão direta destas estruturas pode ser visibilizada na doença avançada. À imagem pela ressonância magnética, porções sólidas dos tumores tipicamente evidenciam baixa intensidade do sinal em imagens ponderadas em T1, intermediária a alta intensidade do sinal em T2, e tendência à captação do gadolínio. O sinal de alta intensidade observado em imagens ponderadas em T2 deve ser

considerado uma característica indicativa de diagnóstico de GIST à avaliação da LSE.⁵⁸ Mais recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET/CT) tem sido empregada para a diferenciação de lesões de partes moles malignas e benignas, mas as neoplasias malignas mostram padrões variados de captação.⁵⁹ Também têm sido relatado acúmulo elevado da FDG (Fluorodeoxiglucose) no PET em schwannomas, possivelmente pela habilidade das células de Schwann de transportar glicose para a repolarização axonal.⁶⁰⁻⁶³

Neste contexto diagnóstico, o ultrassom endoscópico ou ecoendoscopia (EE) representou avanço à caracterização das LSE. É considerado o teste diagnóstico de escolha para avaliar diversas propriedades da LSE, como tamanho, margens, camada de origem e ecotextura, além de possibilitar a definição de compressão extrínseca e presença de fluxo na lesão.^{42,51,64} Nas últimas décadas, a sua utilização contribuiu ao diagnóstico e tratamento especialmente das doenças gastrointestinais que afetam a parede do tubo digestivo e estruturas extramurais adjacentes.^{65,66} Podem ser utilizados aparelhos de EE radiais, cujo transdutor obtém imagens em plano perpendicular ao eixo do ecoendoscópio, semelhante a imagens tomográficas, bem como sondas de cateter ou minissondas de ultrassom, utilizadas através do canal de operação de endoscópios comuns, gerando imagens em alta frequência (12 e 20MHz), permitindo o estudo em alta resolução de estruturas em um campo limitado de 1-2cm distante do transdutor. Contudo, é através da EE linear (ou de varredura curvilínea) que se torna possível a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), com visualização da inserção da agulha, evitando-se a punção inadvertida de vasos através do uso de *Doppler*.^{65,67}

A EE proporciona informações sobre a parede gastrointestinal (GI) de forma única que não é suplantada por nenhum outro método de imagem, e as camadas ecoendoscópicas parietais individuais podem ser assinaladas em termos práticos de forma correspondente a camadas histológicas verdadeiras.⁶⁸ É possível distinguir cinco camadas da parede gastrointestinal, alternantes hiperecóticas e hipoecóticas (Tabela 2), com EE padrão (radial ou linear) de 5-7,5/12MHz. Com sondas de mais altas frequências (12-20MHz), sete ou mais camadas são observadas.⁶⁹

Tabela 2 - Camadas da parede gastrointestinal observadas à ecoendoscopia (EE), seu aspecto e relação com histologia

Camada EE (aspecto)	EE padrão (5-7,5MHz)	EE alta frequência (12-20MHz)
1 (hipercóica)	Mucosa superficial* (<i>muscularis mucosae</i>)	Mucosa superficial
2 (hipocóica)	Mucosa profunda (lâmina própria)	Restante de lâmina própria
3 (hipercóica)	Submucosa	Interface da camada 2 e <i>muscularis mucosae</i>
4 (hipoecóica)	Muscular própria	Restante da <i>muscularis mucosae</i>
5 (hipercóica)	Serosa ou adventícia	Submucosa
6 (hipoecóica)	-	Muscular própria circular
7 (hipercóica)	-	Septo entre camadas 6 e 8
8 (hipoecóica)	-	Muscular própria longitudinal
9 (hipercóica)	-	Serosa ou adventícia
* A primeira das cinco camadas observadas corresponde à imagem de interface entre lúmen e mucosa (primeira camada).		

Uma vez que há considerável compreensão da relação entre as camadas sonográficas e os componentes histológicos normais da parede do tubo digestivo, a demonstração de que LSE está confinada a uma ou mais

camadas sonográficas permite inferências em relação ao sítio de origem da lesão e sua natureza patológica.⁷⁰ Por exemplo, leiomioma, schwannoma e GIST tendem a se localizar na quarta camada/muscular própria (hipoecóica); lipoma localiza-se na terceira camada/submucosa (hiperecóica).⁶⁸ O diagnóstico diferencial das LSE de acordo com a camada parietal ecoendoscópica de origem e ecogenicidade está simplificado na Tabela 3 a seguir.

A ecogenicidade é característica importante para a descrição da LSE. Lesões anecóicas podem representar cistos, varizes, linfangiomas ou hemangiomas cavernosos. Lesão hipoecóica pode corresponder a tumor mesenquimal GI (leiomioma, GIST, schwannoma), tumor de célula granular, TNE, pólipos inflamatórios fibroide, metástase, linfoma, amiloide, inflamação focal e endometriose. Lesões hiperecóicas geralmente representam lipomas ou fibrolipomas. Ecogenicidade mista (áreas escuras e claras) podem representar pâncreas ectópico, tumor mesenquimal maligno, pólipo fibrovascular, hematoma e abscesso de parede.^{47,71} De modo simplificado, de acordo com o diagnóstico final, o aspecto EE que prevalece é o seguinte: para GIST, lesão hipoecóica, na sua maioria com origem na muscular própria; margens irregulares e ecotextura heterogênea com focos hiperecóicos e áreas císticas tendem a ocorrer em lesões com maior potencial de malignidade. Para leiomioma, lesão hipoecóica comumente originada na muscular própria ou muscular da mucosa, para lipoma, lesão intensamente hiperecóica, homogênea e regular, em submucosa, para pâncreas ectópico, lesões hipoecóicas ou de ecogenicidade “mista”, heterogênea, de submucosa ou muscular própria.^{47,71} (Tabela 3)

Tabela 3 – Diagnóstico diferencial das lesões subepiteliais pela ecoendoscopia

Lesão de aspecto Subepitelial	Ecogenicidade	Camada Parietal Ecoendoscópica de Origem
Cisto de Duplicação	Anecóica	2 ^a .a 4 ^a . ou extraluminal
Varizes	Anecóica	3 ^a .
Linfangioma	Anecóica	3 ^a .
GIST	Hipoecóica	4 ^a . ou 3 ^a .(raramente 2 ^a .)
Leiomioma	Hipoecóica	4 ^a . ou 2 ^a .
Schwannoma	Hipoecóica	4 ^a .
TCG	Hipoecóica Heterogênea	2 ^a . ou 3 ^a .
TNE	Hipoecóica ou Isoecóica, Homogênea	2 ^a . ou 3 ^a .
Pólipo inflamatório fibróide	Hipoecóica (mais comum) ou Hiperecóica, Homogênea	2 ^a . e/ou 3 ^a .; 4 ^a ,camada intacta.
Metástase	Hipoecóica Heterogênea	Qualquer ou todas
Linfoma	Hipoecóica	2 ^a ., 3 ^a . ou 4 ^a .
Pâncreas ectópico	Hipoecóica Heterogênea	2 ^a ., 3 ^a . ou 4 ^a .
Lipoma	Hiperecóica	3 ^a .
GIST: Gastrointestinal Stromal Tumor, TCG: Tumor Células Granulares, TNE: Tumor Neuroendócrino		

A aferição do tamanho da lesão de modo acurado pela EE é importante e contribui com valor prognóstico em algumas circunstâncias. O diâmetro da lesão guarda relação com o potencial de malignidade do GIST.^{72,73} A detecção da extensão da lesão têm implicações terapêuticas e prognósticas. LSE que acomete a 4ª. camada potencializa o risco de perfuração na tentativa de ressecção endoscópica; se há extensão ou invasão de estruturas adjacentes, aponta claramente para malignidade.⁷⁴ O estudo EE da vascularização é importante, tanto para a segurança da punção quanto para o diagnóstico diferencial de lesões vasculares.⁷⁵

Assim, o papel do exame de ecoendoscopia na análise de LSE pode ser decisivo, contribuindo de forma substancial para:^{65,76-78}

1. Distinguir lesão intramural, com origem na própria parede do órgão, de compressão extrínseca, advinda em estrutura fora da parede do órgão, neste caso pela identificação e individualização das camadas ecoendoscópicas intactas da parede do órgão, ou pela presença da própria massa ou volume extramural normal (exemplo: vesícula biliar, baço) ou anormal (neoplasia de órgão adjacente, pseudoaneurisma de artéria esplênica, linfonodomegalia, entre outras);

2. Informar características ecoendoscópicas morfológicas da LSE, permitindo diferenciar lesão vascular, cística e sólida, e contribuir para melhor definir o aspecto da LSE com estreitamento do diagnóstico diferencial, sugerindo possíveis diagnósticos etiológicos, com descrição da camada de origem, do tamanho da lesão, ecogenicidade, ecotextura de aspecto homogêneo ou não, margens ou limites regulares (suaves) ou irregulares,

presença de áreas císticas, focos hiperecóticos, linfonodos perilesionais e vascularização (Anexo A);

Não obstante as características singulares deste exame, a evidência atual mostra que a definição diagnóstica da causa da LSE prestada isoladamente pelo aspecto EE ocorre em algumas circunstâncias. O aspecto hiperecótico de lesão macia, homogênea, bem delimitada, da terceira camada é típico de lipoma; ou de lesões anecóicas, císticas ou vasculares.⁷⁰ Em raras ocasiões, o aspecto EE típico de lipoma pode raramente ocorrer na metástase de carcinoma de células renais, carcinoma ampular, pólipos hamatomatosos e paraganglioma gangliocítico.⁷⁹

Ademais, lesões localizadas na quarta camada (muscular própria) ecoendoscópica incluem o grupo dos tumores mesenquimais. Quando se avalia o desempenho da EE para o diagnóstico diferencial de lesões de quarta camada entre GIST e não-GIST, observa-se acurácia diagnóstica de apenas 56%.⁸⁰ Critérios diagnósticos encontrados por Okai et al, tais como halo marginal e ecogenicidade relativamente maior ao se comparar à camada muscular própria adjacente, obtiveram baixa sensibilidade.¹⁴ Avaliando somente LSE pequenas (< 2 cm), Karaca C et al encontraram baixa acurácia diagnóstica da imagem EE (45,5%), sendo de 30,8% e 66,7%, respectivamente, para lesões neoplásicas e não-neoplásicas.⁸¹

Deve-se reconhecer que, embora a interpretação dos achados EE possa auxiliar o diagnóstico diferencial de causa da LSE, a acurácia encontrada nos estudos é variável, utilizando-se diferentes critérios diagnósticos e metodologias não uniformes.⁶ A aplicabilidade clínica dos critérios diagnósticos

baseados na presença ou ausência de características EE é dificultada por dois fatores principais: a baixa prevalência destas características, tornando-as pouco sensíveis, e a sobreposição significativa entre tumores malignos e benignos com relação ao aspecto ecoendoscópico, limitando a especificidade.⁸²

O GIST se apresenta mais comumente à EE com aspecto de massa hipoecóica bem delimitada, homogênea, situada na quarta camada (muscular própria) da parede gástrica. É controverso se o GIST pode ter origem da muscular da mucosa (segunda camada).^{1,83-85} GIST clinicamente malignos podem desenvolver áreas necróticas císticas e focos hiperecóticos. Estas lesões também podem exibir formato irregular ou limites imprecisos. As características que estão independentemente associadas à malignidade incluem diâmetro do tumor >4 cm, borda irregular, linfonodomegalia, focos ecogênicos e espaços císticos.⁸⁶⁻⁸⁸ A estratificação de risco para determinação do prognóstico da lesão é a base para a tomada de conduta uma vez efetuado o diagnóstico de GIST, pois estas lesões exibem comportamento altamente variável, desde lesões com muito baixo risco a lesões com alto risco de recorrência e possibilidade de metástase.⁸⁹

Diferentemente das demais lesões mesenquimais benignas, ressecção cirúrgica é o tratamento primário no manejo do GIST, com objetivo de ressecção completa com a pseudocápsula intacta e margens microscópicas negativas. A linfadenectomia regional não é necessária, assim como a ressecção gástrica mais ampla de tecido não afetado não mostra benefício.⁸⁹

Características gerais do tumor ao diagnóstico são indicadoras de prognóstico. GIST inicialmente sintomáticos à apresentação são mais propensos a terem pior evolução que os tumores incidentais. A localização do tumor também tem relevância, pois lesões gástricas tendem a ter comportamento menos invasivo do que lesões no intestino delgado.⁹⁰ No entanto, os dois fatores preditores mais importantes de comportamento tumoral são tamanho do tumor e taxa mitótica da peça cirúrgica.⁹¹ Como método mnemônico, dois critérios – tamanho maior que 5 cm e/ou taxa mitótica maior ou igual a 5 por 50 campos de grande aumento (CGA) – elevam o risco estimado de baixo para intermediário ou alto.⁹¹ Por outro lado, o tamanho tumoral de 2 cm é ponto de corte importante a partir do qual os GIST primários deixam de ser classificados como muito baixo risco prognóstico, desde que respeitando a contagem mitótica, razão pela qual consensos sobre conduta em LSE consideram o ponto de corte de 2 cm para tomada de decisão terapêutica.^{92,93}

Assim, apesar dos avanços proporcionados pela imagem EE para a melhor caracterização das LSE, o seu desempenho para o diagnóstico diferencial entre as causas de LSE é altamente variável, pois as LSE compartilham características ecoendoscópicas, dificultando a definição diagnóstica para o ecoedoscopista sem a obtenção de material para estudo imuno-histoquímico.⁸¹

A aquisição de tecido tem importante papel para a determinação do diagnóstico destas lesões.⁷⁰ No esforço de preencher esta lacuna, a punção aspirativa por agulha fina guiada por ecoendoscopia (PAAF-EE) é método diagnóstico a se acrescentar à interpretação das imagens ecoendoscópicas,

permitindo obter amostra de material citológico e emblocado (*cell block*) para análise histopatológica e imuno-histoquímica, com possibilidade de confirmação diagnóstica definitiva da natureza histológica da LSE.⁹

Estudo que avaliou a concordância do resultado diagnóstico da PAAF-EE com o diagnóstico histológico final de LSE apresentou elevado desempenho, com sensibilidade de 96,4% (95%IC; 86,2 – 96,4), especificidade de 100% (95%IC; 90,4 – 100), valor preditivo positivo de 100% (95%IC; 89,4 – 100) e valor preditivo negativo de 96,8% (95%IC; 87,5 – 96,8) para diferenciar lesão benigna de maligna; quando os casos de material insuficiente foram excluídos, a concordância da PAAF-EE com o diagnóstico final foi de 98,2%. Em sete pacientes com GIST foi obtido material para emblocado (26%).⁹⁴ A acurácia diagnóstica com exame do material de emblocado obtida pela PAAF-EE aumentaria ainda mais, mas os autores do estudo ponderam que a obtenção de material suficiente destes tumores de consistência firme é dificultada. Estudo com 141 casos de LSE gástricas evidenciou acurácia de 95,6% (IC95%, 87,5-99%) da PAAF-EE para o diagnóstico final, quando as amostras são suficientes para análise histopatológica.⁹⁵

A concordância entre os resultados imuno-histoquímicos (incluindo CD117, CD34, actina de músculo-liso, desmina) foi excelente entre os espécimes de emblocado e espécimes teciduais de ressecção.^{9,96,97} As células do preparado do emblocado caracteristicamente ocorrem em fragmentos de tecido firmemente agrupados e coesivos com alta densidade celular.⁹⁶ A aquisição de espécimes pela PAAF-EE para análise histopatológica possibilita o uso de colorações especiais imuno-histoquímicas essenciais para a análise, classificação e confirmação diagnóstica dos tumores mesenquimais,

diferenciando consistentemente GIST de leiomiomas sem recorrer a espécime cirúrgico para fins diagnósticos.^{10,98} Em estudo de 23 GIST, houve estreita concordância quando os resultados de coloração entre a amostra de PAAF-EE quando comparadas com os resultados obtidos por ressecção cirúrgica dos tumores. Das 23 lesões, em apenas um caso considerado c-kit negativo houve detecção de expressão, focal, do antígeno no espécime cirúrgico.¹³

O diagnóstico diferencial citológico possibilitado pela análise imuno-histoquímica inclui principalmente GIST, schwannoma e leiomioma.³⁹ (Anexo B, Tabela 4) Uma das limitações da PAAF-EE é que o índice mitótico, um parâmetro essencial para determinar o comportamento do GIST, não pode ser derivado de amostras citológicas.^{99,100}

Embora o diagnóstico obtido pela PAAF-EE seja essencialmente correto e confiável, o desempenho diagnóstico do procedimento de PAAF-EE pode ser insuficiente, uma vez que sua acurácia depende da adequada obtenção do material para análise e seu desempenho tem variado em alguns estudos. Sepe et al em estudo com 37 pacientes com GIST, sendo 34 lesões gástricas, no período de 1998 a 2006, relataram desempenho de 78% (8 pacientes com PAAF não diagnóstica). A sensibilidade foi de 84,4% para GIST gástricos. Os fatores associados à variabilidade do rendimento diagnóstico (obtenção de material adequado) apontados foram tamanho do tumor até 10 cm, formato oval e identificação de uma camada de origem específica do GIST.¹⁰¹ Já Hoda et al, em estudo de revisão de base de dados retrospectivo com 112 casos suspeitos de GIST, sendo 62,5% gástricos, apresentou 61,6% de rendimento de PAAF-EE diagnósticas. Em 22,3% não foi possível realizar imuno-

histoquímica e em 16,1% não foram diagnósticas. Se somados os dois últimos grupos, chega-se a 38,4% de falha diagnóstica nesta série.⁹⁹

Nota-se então que há esforço no sentido de que toda informação com potencial para predizer a natureza histológica da LSE gástrica é valiosa, visto que desde a avaliação da propedêutica endoscópica, aspectos EE e tentativa de se obter material pela PAAF-EE, há a possibilidade de se recair em situação de impasse diagnóstico, em que se considere os métodos menos invasivos, persistindo a possibilidade de lesão benigna (ex.: leiomioma, schwannoma) ou com potencial maligno (ex.: GIST).⁸⁵ Assim, a identificação de potenciais fatores preditores do diagnóstico histológico LSE tem o potencial benefício de facilitar o manejo destes pacientes, especialmente no contexto de falha dos métodos diagnósticos, e refinar as indicações terapêuticas. Outra situação de impasse ou debate na literatura atual se forma com relação à melhor condução de LSE gástricas consideradas pequenas (< 2 cm), incidentais, em que a conduta é controversa especialmente para lesões que albergam potencial de malignidade, como GIST.³

A importância clínica da distinção entre LSE GIST de não-GIST reside na possibilidade de terapêutica específica com inibidores da tirosina-quinase e na conduta terapêutica considerada de acordo com o potencial de malignidade do GIST, determinante do seu prognóstico. De fato, na última edição da União Internacional contra o Câncer, o GIST do trato gastrointestinal foi incluído, indicando que todos estes albergam potencial de malignidade.^{91,102} Portanto, de modo prático os objetivos principais dos métodos diagnósticos durante a avaliação da LSE gástrica são tentar diferenciar o GIST das demais LSE e procurar estimar o potencial de malignidade da lesão. Lesões benignas

apresentam indicação de ressecção somente se sintomáticas. A importância relativa destes dois objetivos depende em grande parte da conduta que se seguirá frente a diagnóstico de possível GIST. Se a ressecção for regra universal, então o diagnóstico é prioridade e não há necessidade de se acessar o potencial de malignidade tumoral. Mas se a vigilância de lesões selecionadas for uma opção aceita, definir o risco de malignidade torna-se de vital relevância.^{6,104-106}

Considerando-se o desafio que as LSE podem impor ao diagnóstico final e as limitações que os métodos de investigação apresentam, é relevante a busca por fatores ou variáveis preditoras da causa da LSE, com o potencial para influenciar a conduta e otimizar o manejo destas lesões.

2. OBJETIVO

Avaliar dados clínicos, topográficos e ecoendoscópicos como fatores preditores do diagnóstico histopatológico de lesões subepiteliais gástricas.

3. MÉTODOS

3.1. Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, protocolo de pesquisa nº1217/09.

3.2. Casuística

Foram selecionados 87 pacientes consecutivos, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, Serviço de Endoscopia Gastrointestinal, no período de outubro de 2003 a agosto de 2011 com diagnóstico de lesão subepitelial (LSE) gástrica à endoscopia digestiva alta (EDA) e submetidos à ecoendoscopia (EE) para confirmação e avaliação da lesão, sendo que 55 pacientes preencheram

critério de inclusão, a saber: presença de diagnóstico histopatológico firmado da LSE, obtido por punção por agulha fina guiada por EE (PAAF-EE), biópsia/resssecção endoscópica ou cirúrgica.

3.3. Dados Demográficos, Ecoendoscópicos e Histológicos

As informações demográficas, ecoendoscópicas e histopatológicas foram extraídas, de forma retrospectiva, dos prontuários médicos constantes do arquivo médico e do sistema informatizado da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. Os procedimentos ecoendoscópicos e laudos histopatológicos foram revisados e os dados coletados inseridos para análise em banco de dados.

3.3.1 Variáveis:

Os seguintes dados demográficos foram extraídos por paciente para análise: idade (anos) e gênero. As seguintes variáveis foram incluídas para análise, correlacionando-se o diagnóstico histopatológico com as características da LSE discriminadas a seguir:

1. Tamanho em milímetros no maior eixo
2. Camada parietal ecoendoscópica de origem
3. Aspecto ecográfico: homogêneo ou heterogêneo; presença de focos hiperecóticos/áreas císticas

4. Ecogenicidade: hipoecóica ou hiperecóica
5. Limite/Margem externa: regular ou irregular
6. Detecção de fluxo ao Doppler na lesão: presente ou não
7. Distribuição topográfica gástrica: cárdia, fundo, corpo ou antro.

3.3.2 Ecoendoscopia

Utilizou-se aparelho de ecoendoscopia linear Olympus GFUCT-160 (Olympus Brasil) para investigação de LSE gástricas, com descrição das características ecoendoscópicas das lesões. A PAAF-EE foi realizada utilizando-se agulhas descartáveis de 22-gauge para ecoendoscopia (EchoTip Cook Endoscopy, Winston-Salem, NC, 140cm, 22gG), o conjunto composto por agulha oca com estilete sólido removível, bainha semirígida protetora e manopla com marcações de intervalos de 1cm, limitador ajustável do avanço da agulha, entrada para inserção e retirada do estilete, assim como para acoplamento de seringa para vácuo. O conjunto é acoplado ao ecoendoscópio via canal de acessório do aparelho, e a manopla permite o controle e avanço mensurado da agulha pela bainha protetora à LSE de interesse, desde que confirmada a ausência de estruturas vasculares no trajeto até a lesão.

A PAAF-EE foi realizada após a localização da lesão sob visão endoscópica, confirmação da natureza subepitelial sob visão

ecoendoscópica 5-7,5MHz, utilizando-se submersão da LSE em água e/ou instilação de água no balão da extremidade do aparelho. Realizou-se avanço da agulha de punção para fora da bainha no alvo sob controle ecoendoscópico direto. Uma vez avançado à LSE, o estilete foi removido, acoplada a seringa com vácuo à extremidade proximal do conjunto da agulha, e, aberto o *Luer-lock*, realizaram-se movimentos de vai-e-vem repetidos e sob visão ecoendoscópica, com cautela para não exceder os limites da lesão, até a retirada de material considerado satisfatório pela equipe, não se dispondo de análise citopatológica *on-site*.

Após a retirada da agulha da lesão ao interior da bainha e fechamento da seringa, retrocedeu-se o conjunto e com a sua extremidade inseriu-se novamente o estilete na extremidade proximal até a distal, recuperando-se material do lúmen da agulha em um frasco com formaldeído. O número total de passagens da agulha e/ou punções necessárias à obtenção do material foi efetuado conforme o aspecto macroscópico, que pode compreender fragmentos em forma de filetes avermelhados ou esbranquiçados. A obtenção de fragmentos esbranquiçados foi o parâmetro utilizado para se interromper as punções.¹⁰⁷

O material retirado por PAAF-EE da LSE foi enviado para embocado em formaldeído a 10% e submetido ao preparo para análise histopatológica descrita a seguir.

3.3.3 Dados histopatológicos

Para o estudo histopatológico, foram avaliados e submetidos à revisão histopatológica todos os espécimes obtidos pela PAAF-EE e/ou biópsia/ressecção endoscópica ou cirúrgica relacionados às LSE gástricas dos 55 pacientes, previamente fixados em formol a 10%, emblocados em parafina e corados pelos métodos de hematoxilina e eosina (HE) e colorações especiais de imuno-histoquímica com pesquisa de CD117 (c-kit), CD34, anticorpo anti-actina (músculo liso), S-100 e desmina. Apenas se considerou para fins de análise o material obtido e classificado com o diagnóstico conclusivo. Diagnósticos suspeitos (exemplo: material suficiente para H&E porém escasso para necessária imuno-histoquímica) não foram considerados como conclusivos para análise final e foram classificados como casos excluídos. GIST foi diagnosticado caso houvesse padrão histopatológico de células fusiforme, epitelióide ou misto, apresentando positividade para c-kit à imuno-histoquímica.

3.4. Metodologia Estatística

Foram aplicados métodos estatísticos para interpretar, reconhecer e decidir se as características ecoendoscópicas podem predizer o diagnóstico

histológico neste estudo. Para este propósito as seguintes análises estatísticas foram aplicadas, nesta ordem:

1. Associação entre diagnósticos histológicos e a dimensão, localização e camada de origem (analogamente para as características ecoendoscópicas);
2. Associação dos diagnósticos histológicos em relação ao gênero e idade dos pacientes (analogamente para as características ecoendoscópicas);
3. Aplicação do modelo logístico para validar os resultados de associação obtidos na amostra;
4. Associação entre as características ecoendoscópicas;
5. Definição do modelo de regressão múltipla para predição diagnóstica por combinações variáveis.

Os testes qui-quadrado, Mann Whitney, Teste Kappa e Curva ROC foram utilizados nesta análise estatística para decidir sobre a presença ou não de associação entre as variáveis de interesse em estudo. A sequência de testes de associação, modelo logístico e conclusão dos dados estatísticos foi utilizada para análise descritiva e inferencial.

Baseando-se nos resultados de associação, efetuou-se modelo de regressão linear simples com o propósito encontrar variáveis de interesse que pudessem prever o diagnóstico. No entanto, duas situações poderiam ocorrer durante a regressão linear e eram de interesse: 1. afastar a doença/diagnóstico ou 2. prever a doença/diagnóstico. Neste processo estatístico, as variáveis idade e dimensão foram categorizadas, desde que observados resultados significativos associados aos parâmetros do modelo logístico com este

procedimento. Inicialmente utilizaram-se os critérios do histograma para a categorização destas variáveis. E, na dependência da verificação dos cortes obtidos através do método em comparação com os dados presentes na literatura, análise da curva ROC também foi utilizada. O critério para avaliar o ajuste nos modelos logísticos para os respectivos diagnósticos e variáveis foi através do *deviance* (compara-se com os graus de liberdade) comparando com os percentis da distribuição qui-quadrada.

A segunda etapa deste trabalho consistiu em definir o modelo de regressão múltipla que consiste em prever o diagnóstico através de uma combinação de informações clínicas, dos exames e demais variáveis.

Após a categorização da variável idade aplicamos o teste qui-quadrado/Fisher Exato para estudar a associação dos diagnósticos com esta variável.

Suporte Computacional utilizado:

1. IBM SPSS Statistics 19;
2. Software R 2.7.2

Teste Mann Whitney

O teste de Mann-Whitney é teste não paramétrico aplicado nesta análise estatística para verificar se duas amostras independentes podem ser consideradas provenientes da mesma população.

Teste de Hipótese (teste monocaudal)

H_0 : os grupos não são estatisticamente diferentes,

H_1 : os grupos são estatisticamente diferentes.

Se o nível descritivo do teste é menor que 5% rejeitamos H_0 . Portanto, os grupos em estudo diferem.

Teste Qui-quadrado

O teste qui-quadrado neste estudo mede a probabilidade das variáveis qualitativas em estudo serem independentes.

Teste de hipótese

H_0 : As variáveis são independentes / As variáveis não estão associadas,

H_1 : As variáveis não são independentes / As variáveis estão associadas.

Se o nível descritivo do teste é menor que 5% rejeitamos H_0 : Portanto, existe uma associação entre as variáveis em estudo.

Teste Kappa

O Kappa é uma medida de concordância aplicada para analisar se as características da lesão gástrica em relação às características ecoendoscópicas/endoscópicas e diagnósticos histológicos são confiáveis. Esta estatística também foi utilizada para mensurar a concordância entre os diagnósticos ecoendoscópicos e histológicos.

Teste de Hipótese (teste monocaudal)

H_0 : Kappa = 0;

H_1 : Kappa > 0:

No caso de rejeição da hipótese nula temos a indicação de que a medida de concordância é significativamente maior do que zero, o que indica que existe alguma concordância.

Curva ROC

O estudo da curva ROC nesta análise estatística foi utilizado para identificar a existência e o efeito (área abaixo a curva ROC - AUROC) de associação das características ecoendoscópicas/endoscópicas e diagnósticos histológicos em relação à idade do paciente e dimensão da lesão.

Regressão Logística

A regressão logística foi aplicada para analisar/validar a associação entre os diagnósticos histológicos (padrão ouro) e a ocorrência ou não de determinado(s) fator(es) observado(s) na amostra da população. No estudo de associação entre características ecoendoscópicas o ODDS *Ratio* (OR) – razão de chances - foi aplicado.

4. RESULTADOS

Foram inicialmente identificados 87 pacientes com LSE gástrica submetidos a procedimentos para obtenção de material para análise histopatológica (PAAF-EE/biópsia ou ressecção endoscópica/cirúrgica); destes, 55 pacientes foram incluídos com diagnóstico histopatológico conclusivo e análise imuno-histoquímica após revisão das amostras (Figura 1, a seguir), obtidas por PAAF-EE (n=50), ressecção cirúrgica (n=3) ou endoscópica (n=1) ou biópsia endoscópica (n=1). Em dois casos cirúrgicos (um schwannoma e um GIST) a PAAF-EE havia sido não-diagnóstica; nos demais três casos diagnosticados por amostragem endoscópica/cirúrgica, não houve PAAF-EE prévia. A distribuição dos diagnósticos histológicos das LSE nos 55 pacientes incluídos foi a seguinte: 21 (38,18%) GIST, 13 (23,63%) leiomiomas, 12 (21,81%) pâncreas ectópicos, 5 (9,09%) lipomas, 2 (3,63%) schwannomas e 2 (3,63%) lesões mesenquimais indiferenciadas (marcadores negativos). Os diagnósticos obtidos pela ressecção cirúrgica foram um schwannoma (caso 1) e dois GIST (ambos de baixo risco pela classificação de NIH/Fletcher; casos 2 e 41); um pâncreas ectópico foi ressecado por endoscopia (caso 29) e um GIST diagnosticado por biópsia endoscópica (caso 5). Análise *post hoc* foi realizada considerando-se os 32 casos excluídos da análise principal devido à obtenção de material insuficiente para diagnóstico histopatológico. As figuras 2 a 11 apresentam exemplos de imagens relacionadas à lesões identificadas.

Figura 1 - Fluxograma de avaliação e inclusão de pacientes, no período de outubro de 2003 a agosto de 2011

Figura 2 - A. Lesão subepitelial em cárdia, visão endoscópica. B. Visão ecoendoscópica da lesão com controle da imagem da agulha de punção aspirativa intra-lesional (seta)

Figura 3– Visão ecoendoscópica de GIST submetido à punção aspirativa, com imagem da inserção da agulha intra-tumoral (seta)

Figura 4 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) obtido por punção aspirativa por agulha fina guiada por ecoendoscopia, com coloração por imuno-histoquímica positiva para CD34 (magnificação 100x)

Figura 5 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) mostrando múltiplas células fusiformes com citoplasmas eosinofílicos (H&E, magnificação 100x)

Figura 6 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para CD117 (magnificação 100x)

Figura 7 – Fotomicrografia mostrando espécime de GIST (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para CD117 (magnificação 100x)

Figura 8 – Fotomicrografia mostrando espécime de Leiomioma (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para actina músculo-liso (magnificação 100x)

Figura 9 – Fotomicrografia mostrando espécime de Leiomioma (emblocado) (H&E, magnificação 100x)

Figura 10 – Fotomicrografia mostrando espécime de Schwannoma (emblocado) com coloração por imuno-histoquímica positiva para S100 (magnificação 100x)

Figura 11 – Fotomicrografia mostrando espécime de Lipoma (emblocado) (H&E, magnificação 100x)

4.2. Análises Estatísticas

Análise Descritiva e Inferencial

4.2.1 Gênero

Na Tabela 5, observa-se a distribuição do gênero dos 55 pacientes e os respectivos diagnósticos histológicos das LSE.

Tabela 5 – Distribuição do gênero e diagnósticos histológicos

Diagnóstico	Masculino	Feminino	<i>p</i> -valor*
	n (%)	n (%)	
GIST	8 (38,0)	13 (61,9)	ns
Leiomioma	10 (76,9)	3 (23,0)	<i>p</i> =0,023
Pâncreas ectópico	3 (25)	9 (75)	ns
Lipoma	4 (80)	1 (20)	ns
Outras lesões	2 (50)	2 (50)	ns

ns = não significativo, *teste qui-quadrado

Houve associação do gênero somente com o diagnóstico histológico de Leiomioma (*p*=0,023, teste qui-quadrado, Anexo C); aplicando o modelo logístico (Anexo C2) para estudar a associação entre Leiomioma e a variável gênero verificamos que este diagnóstico apresenta evidência de menor probabilidade (10%) de ocorrência em mulheres (razão de chances= 0,20; IC95% 0.06, 1.11).

4.2.2 Idade

Na Tabela 6, observa-se a distribuição de idade dos 55 pacientes conforme os diagnósticos histológicos das LSE.

Tabela 6 – Distribuição da idade e diagnósticos histológicos

Diagnóstico	Idade, anos
	média (mínima-máxima)
GIST	61,7 (30-87)
Leiomioma	48,4 (23-64)
Pâncreas ectópico	42,4 (25-65)
Lipoma	45,4 (32-58)
Outras lesões	55,7 (31-65)

Realizamos inicialmente o teste Mann Whitney para verificar se a variável idade diferiu em relação aos grupos sem e com os diagnósticos em que as lesões GIST, Leiomioma, Pâncreas ectópico e Lipoma foram classificadas. No grupo pâncreas ectópico, observamos que em média os pacientes são mais jovens. No entanto, no grupo GIST, os pacientes são mais idosos. Assim, verificamos que a idade foi fator associado apenas aos diagnósticos de pâncreas ectópico e GIST ($p=0,009$ e $p<0,001$, respectivamente), com comportamento inverso.

A variável idade foi categorizada, uma vez que foram observados resultados significativos associados aos parâmetros aplicados no modelo logístico com esta variável. Inicialmente utilizamos critérios do histograma para a categorização destas variáveis. Contudo, verificamos que os cortes obtidos através do método da curva ROC estavam mais próximos da literatura, optando-se pelo critério da análise curva ROC para sua obtenção. Os respectivos modelos logísticos simples foram ajustados. Obtivemos pela

análise da curva ROC em relação à variável idade e o diagnóstico GIST um ponto de corte de 57,5 anos; para pâncreas ectópico, obtivemos ponto de corte de 44,5 anos (Figuras 12 e 13) para aplicação ao modelo logístico de regressão final. Os modelos de regressão simples constam no anexo D. Os valores tabulados da variável idade das respectivas curvas ROC segundo sensibilidade e especificidade estão descritas nos Anexos E1/E2. Aplicando o modelo logístico (Anexo D) para estudar a associação entre os diagnósticos GIST/Pâncreas ectópico e a variável idade verificamos que o diagnóstico GIST apresenta evidência de 68,18% probabilidade de ocorrência em pacientes com idade $\geq 57,5$ anos (razão de chances de 8,9, IC95% 7.66, 10.2) em comparação com probabilidade de 19,35% de ocorrer em pacientes com idade inferior a 57,5 anos, ou seja, há risco quase 9 vezes maior de GIST para pacientes acima de 57,5 anos; e o diagnóstico Pâncreas ectópico apresenta evidência de 38,4% probabilidade de ocorrência em pacientes com idade $\leq 44,5$ anos (razão de chances de 3,63, IC95% 2.23, 5.06) em comparação com probabilidade de 14,63% de ocorrer em pacientes com idade acima de 44,5 anos nesta amostra, ou seja, há risco cerca de 3 vezes maior de ocorrer pâncreas ectópico em pacientes mais jovens, com idade inferior a 44,5 anos.

Figura 12 – Curva ROC da distribuição da idade em relação ao diagnóstico GIST

Figura 13 – Curva ROC da distribuição da idade em relação ao diagnóstico Pâncreas ectópico

4.2.3 Localização

A distribuição das LSE nos 55 pacientes em relação à topografia gástrica acessada pela endoscopia foi a seguinte: 22 em antro (40%), 17 lesões em corpo (30,90%), 12 em cárdia (21,81%), quatro em fundo (7,27%) e uma sem descrição (1,81%). A distribuição dos diagnósticos histológicos das LSE em relação à topografia gástrica nos 55 pacientes é mostrada na tabela 7 a seguir.

Tabela 7 – Distribuição dos diagnósticos histológicos segundo a localização

Diagnóstico	Localização Gástrica					p-valor*
	Cárdia (%)	Fundo (%)	Corpo (%)	Antro (%)	Não descrita	
GIST (n=21)	0	4 (19,04)	11 (52,38)	6 (28,57)	0	p = 0,004
Leiomioma (n=13)	11 (84,61)	0	1 (7,69)	1 (7,69)	0	p < 0,0001
Pâncreas ectópico (n=12)	0	0	1 (8,33)	11 (91,66)	0	p = 0,04
Lipoma (n=5)	0	0	2 (40)	2 (40)	1 (20)	ns
Outras lesões (n=4)	0	0	2 (50)	2 (50)	0	ns
ns = não significativo, *teste qui-quadrado						

Observou-se relação inversa entre o diagnóstico histológico de GIST e a localização na cárdia, com p valor=0,004 (teste qui-quadrado). Em termos práticos, frente à LSE localizada na cárdia, a chance de que seja GIST é de 4,5%, ou ainda, em paciente com GIST é 19 vezes mais provável que a localização no estômago não seja a cárdia. (Anexos F, G, H e I)

Encontrou-se relação entre o diagnóstico histológico de Leiomioma e a localização na cárdia ($p < 0,0001$). Em termos práticos, frente à LSE localizada na cárdia, a chance de que seja Leiomioma é de 95,8%, ou ainda, para LSE localizada na cárdia é cerca de 390 vezes mais provável que seja Leiomioma do que outro diagnóstico. Observou-se relação inversa entre o diagnóstico histológico de Pâncreas ectópico e a localização na cárdia, com $p = 0,04$. Para os demais diagnósticos vs localização, obtivemos do teste qui-quadrado nível descritivo $> 0,05$. Neste caso, o modelo logístico não foi aplicado. Os resultados deste estudo dos diagnósticos de GIST, Leiomioma, Lipoma e Pect e localização e os ajustes do modelo logístico simples estão no Anexo I.

A localização da LSE na cárdia se mostra adequada para prever os diagnósticos Leiomioma e GIST de forma diametralmente oposta. Se localizada na cárdia, espera-se o diagnóstico de Leiomioma em mais de 95% dos casos e GIST em 4,5% das vezes. A *não* localização na cárdia torna o diagnóstico de leiomioma menos provável. Utilizando o modelo logístico simples, concluímos que se $GIST = 0$ (ausência de GIST), a probabilidade de a lesão localizar-se na cárdia é de 95,4% (presença do fator) e de 52,2% para outra localização com ODDS (razão de chances) = 19,21, o que caracteriza chance 19 vezes maior de ocorrer a lesão na cárdia do que em outra localização, quando o diagnóstico final for diferente de GIST. Por outro lado, a chance de GIST se localizar na cárdia é de 0,052 do que estar em outra localização. Da mesma maneira, é 390 vezes maior a chance de ocorrer leiomioma na cárdia do que em outra localização. Observa-se na Figura 14 imagem endoscópica de LSE localizada em cárdia com diagnóstico final de leiomioma, e na Figura 15 imagem endoscópica de LSE localizada em corpo gástrico, diagnosticado como GIST.

Figura 14 – Apresentação endoscópica de Leiomioma em cárdia

Figura 15 – Imagem endoscópica de GIST em corpo gástrico

Os gráficos dos envelopes simulados a seguir (Figura 16) confirmam que o modelo log-binomial (logístico) é a suposição adequada para explicar a associação entre o diagnóstico Leiomioma e a Localização cárdia, uma vez que os resíduos do modelo ajustado não ultrapassam a faixa de confiança. Portanto, podemos afirmar que os modelos Leiomioma=0~Localização e Leiomioma=1~Localização estão bem ajustados.

Figura 16 - Análise residual com gráfico de envelope simulado: os resíduos não ultrapassam a faixa de confiança

4.2.4 Dimensão

Tabela 8 – Distribuição dos diagnósticos histológicos e suas dimensões nos 55 pacientes

Diagnóstico	Maior diâmetro, <i>mm</i> média (mínima-máxima)
GIST	30,5 (12-55)
Leiomioma	31,3 (8-100)
Pâncreas ectópico	12 (7-17)
Lipoma	12 (8-20)
Outras lesões	27,5 (15-49)

As médias dos tamanhos dos diagnósticos de Pâncreas ectópico e Lipoma foram de mesmo valor (12 mm), enquanto que estes valores foram semelhantes para GIST e Leiomioma (30 mm e 31 mm, respectivamente). De modo análogo à idade, a variável dimensão foi categorizada uma vez que foram observados resultados significativos associados aos parâmetros do modelo logístico com esta informação. Inicialmente os critérios do histograma foram empregados para a categorização destas variáveis. Contudo, verificamos que os cortes obtidos pelo método da curva ROC estavam mais próximos da literatura nos casos dos diagnósticos GIST e pâncreas ectópico. Optamos pelos critérios da análise da curva ROC para obtenção dos cortes. Os respectivos modelos logísticos simples foram ajustados. Obtivemos pela análise da curva ROC em relação à variável dimensão e o diagnóstico GIST, um ponto de corte de 21 mm; para pâncreas ectópico, obtivemos ponto de

corte de 15,5 mm (Figuras 17 e 18, a seguir). Observou-se que para lesões menores que 15,5mm foi mais provável o diagnóstico de pâncreas ectópico ($p<0,001$), e para lesões menores que 21 mm foi menos provável o diagnóstico de GIST ($p=0,001$). Para lesões maiores que 15,5 mm, a chance (ODDS) de se tratar de pâncreas ectópico é de 0,03, com baixa probabilidade (3%); para lesões maiores que 21 mm, a chance (ODDS) de se tratar de GIST é 7 vezes maior. Os valores tabulados da variável dimensão das respectivas curvas ROC segundo sensibilidade e especificidade estão descritas no Anexo J e os modelos logísticos no anexo K.

Figura 17 – Curva ROC da distribuição da dimensão em relação ao diagnóstico GIST

Figura 18 – Curva ROC da distribuição da dimensão em relação ao diagnóstico pâncreas ectópico

4.2.5 Características Ecoendoscópicas

Os resultados obtidos do teste Kappa confirmam a associação apenas entre o diagnóstico de GIST e a característica ecoendoscópica de limite irregular da lesão ($p=0,016$) e tendência à associação com detecção de fluxo ao Doppler, com p valor muito próximo do nível de 5% de significância ($p=0,07$) e; entre o diagnóstico de pâncreas ectópico e presença de aspecto heterogêneo ($p=0,024$); e entre os diagnósticos de GIST/leiomioma e origem na quarta camada parietal ecoendoscópica (muscular própria), com p valores de 0,001 e 0,035 respectivamente, como evidenciado na Tabela 9 abaixo e testes estatísticos mostrados nos Anexos L/L1 e M/M1.

Tabela 9 – Distribuição das características ecoendoscópicas conforme os diagnósticos histológicos das LSE nos 55 pacientes

Características ecoendoscópicas	Diagnóstico				
	GIST	Leiomioma	Pâncreas Ectópico	Lipoma.	Outras lesões
Sinal de Fluxo ao Doppler	5 ^a	1	0	0	0
Limite irregular	7 ^b	2	0	0	0
Aspecto heterogêneo	9	6	10 ^c	2	3
Aspecto hiperecótico	1	2	0	4	0
Focos hiperecóticos	2	3	0	1	1
Áreas císticas	3	1	0	0	0
Camada parietal de origem					
4 ^a . camada	19 ^d	11 ^e	1	0	4
4 ^a . & 3 ^a . camadas	1	1	0	0	0
3 ^a . camada	1	0	3	5	0
3 ^a . & 2 ^a . camadas	0	1	7	0	0
2 ^a . camada	0	0	1	0	0

a. p -valor=0,070

b. p -valor= 0,016

c. p -valor= 0,024

d. p -valor= 0,001

e. p -valor= 0,035

Aplicando o modelo logístico simples, a detecção de fluxo ao Doppler no interior da lesão e o limite externo irregular tornam o diagnóstico de GIST 9 (IC95% 6.6, 11.4) e 7,75 (IC95% 6, 9.44) vezes mais provável,

respectivamente. Em apenas um paciente que exibiu fluxo ao estudo Doppler não havia limite irregular, e tratava-se de paciente com diagnóstico de GIST; nos demais cinco pacientes (quatro GIST, um leiomioma), estas características (fluxo ao Doppler e limite irregular) foram concomitantes. A característica ecográfica de heterogeneidade torna o diagnóstico de pâncreas ectópico 5,75 (IC95% 4.12, 7.38) vezes mais provável. A localização na 4ª. camada ecoendoscópica, isto é, muscular própria, é 7,38 vezes (IC95% 5.25, 9.51) mais provável para leiomiomas e 18,82 vezes (IC95% 16.7, 20.94) para GIST; o inverso ocorre com pâncreas ectópico, com razão de chances de 0,014 (IC95% -2.21, 2.23) para a 4ª camada ecoendoscópica. Não houve associação entre estes diagnósticos e os demais achados ecográficos (teste Kappa), e também não houve valor preditivo das características ecográficas para os demais diagnósticos, não sendo aplicado o modelo logístico nestes casos. O teste de associação qui-quadrado/Fisher Exato também foi aplicado sendo obtido os mesmo resultados de significância. Características ecoendoscópicas encontradas estão demonstradas a seguir nas figuras 19 a 22. O desempenho diagnóstico obtido para a predição de GIST com a variável Limite Irregular foi a seguinte: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 61,1%, 77,7%, 93,9% e 33,3%, respectivamente; com a variável Detecção de fluxo ao Doppler, valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 83,3%, 64,2%, 50% e 64,2%, respectivamente, e localização na 4ª. camada ecoendoscópica, valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 94,1%, 54,0%, 48,4% e 95,2% (Anexo M2).

Figura 19 – Imagem ecoendoscópica com detecção de fluxo intralesional (Doppler) em GIST.

Figura 20 - Aspecto Heterogêneo ecoendoscópico detectado em GIST

Figura 21 – Imagem ecoendoscópica hipoecóica de Leiomioma

Figura 22 – Imagem ecoendoscópica hiperecólica de Lipoma

4.2.6 Modelos Logísticos de Regressão

Foram encontrados dois modelos de regressão utilizando as variáveis em estudo (Anexo O), sendo um modelo de regressão linear simples com propriedade/comportamento que forneceu indícios para prever o diagnóstico de leiomioma (uma variável, topografia intra-gástrica *versus* leiomioma), e o segundo modelo logístico de regressão múltipla com propriedade/comportamento para afastar/excluir o diagnóstico de GIST (três variáveis: topografia, camada ecoendoscópica e dimensão da lesão, *versus* GIST). Testes de hipóteses baseados na razão da função de verossimilhança foram utilizados para definir estes modelos. Análise estatística foi realizada para verificar o desempenho do modelo de regressão múltipla que explica o diagnóstico GIST e do modelo de regressão linear simples para leiomioma. Inicialmente, ajustamos os modelos de regressão e encontramos o preditor linear do modelo, que denominamos por *eta*. Em seguida aplicamos o método da curva ROC para *eta* em relação aos diagnósticos, sendo possível assim mensurar o desempenho dos modelos e os respectivos pontos de corte necessários para aplicar os modelos para a os 55 casos diagnosticados. Contudo, Steyerberg et al relatam que o ponto de corte calculado somente com base nos casos diagnosticados, sem considerar os casos excluídos por falha do método diagnóstico, pode sofrer viés.¹⁰⁸ Assim, foram necessariamente considerados adicionalmente os 32 pacientes com material histológico insuficiente para diagnóstico a fim de recalcular o ponto de corte e reassegurar *post hoc* a validade da análise dos modelos de regressão encontradas nesta amostra. As características destes 32 casos inicialmente

excluídos estão descritas no Anexo N/N1 assim como as características dos 55 pacientes da análise principal inicial. Inicialmente, verificamos à análise estatística que as variáveis explicativas de ambas as planilhas dos 55 pacientes incluídos e dos 32 pacientes com falha diagnóstica provinham da mesma população, ou seja, não se encontraram variáveis estatisticamente significantes que pudessem prever a alocação dos casos em uma das planilhas com ou sem o diagnóstico (p valor $>,05$, teste qui quadrado); do mesmo modo, não foram encontradas variáveis preditoras de falha diagnóstica nesta amostra. Desta forma foi possível simular probabilidades utilizando as estimativas dos parâmetros dos modelos de regressão, como mostrado Anexo O1. Finalmente, considerando o conjunto de 87 pacientes ajustamos novamente os modelos de regressão logística, calculamos o *eta* e obtivemos novo ponto de corte dos modelos e estatística c (área abaixo da curva roc – AUROC- com dados obtidos) que representa o desempenho dos modelos de regressão. Steyerberg et al denominam esta análise como validação interna de modelos preditivos, o que de fato ocorreu neste estudo.¹⁰⁸ Os resultados mostram que ambos os modelos que explicam o diagnóstico de GIST (afastar o diagnóstico) e Leiomioma (prever o diagnóstico) possuem bom desempenho e são válidos. Adicionalmente, o gráfico de envelope simulado a seguir (Figura 23) confirma que o modelo logístico aplicado ao diagnóstico GIST é adequado, uma vez que os resíduos do modelo ajustado não ultrapassam a faixa de confiança.

Figura 23 - Análise residual com gráfico de envelope simulado aplicado ao modelo logístico GIST: os resíduos não ultrapassam a faixa de confiança

O modelo de regressão linear para *prever* o diagnóstico de leiomioma (uma variável, topografia intra-gástrica *versus* leiomioma (AUROC de 0,819; IC95% 0,698 – 0,941) apresentou razão de chances (ODDS) de 390 (IC95% 387, 394), com probabilidade de 95% para prever o diagnóstico de leiomioma em cárdia e sensibilidade, especificidade, VPN e VPP de 100%, 95,5%, 100% e 84,6%, respectivamente; o segundo modelo logístico, para *afastar* o diagnóstico de GIST (AUROC de 0,955, IC95% 0,884 – 1,000) apresentou as respectivas razões de chance de acordo com as variáveis: dimensão da lesão <21 mm com ODDS=2,62 (IC95% 2.23, 3.01), localização fora da 4ª. camada ecoendoscópica com ODDS=20,0 (IC95% 19.60, 20.56), e topografia em cárdia com ODDS=100 (IC95% 99.38, 100.62); com sensibilidade, especificidade, VPN e VPP de 100%, 90,9%, 100% e 97,0%, respectivamente.

5. DISCUSSÃO

Questões fundamentais são levantadas frente ao diagnóstico de LSE gástrica. Uma vez confirmada sua origem intramural, inicia-se a busca pela verdadeira natureza histológica ou origem da LSE, com foco na discriminação de lesões que requerem tratamento daquelas cuja conduta é apenas expectante.¹⁰⁹ A maioria das LSE são consideradas benignas ou de baixo risco no momento do diagnóstico, com menos de 15% das lesões clinicamente malignas à apresentação.⁶ Diante da variedade de causas possíveis com diferentes prognósticos, mas sob o mesmo aspecto, a chave para a avaliação dos pacientes com LSE é realizar esforço concentrado para se chegar o mais próximo possível do diagnóstico do tipo de lesão, possibilitando manejo adequado em termos de terapias possíveis, prognóstico e necessidade de acompanhamento.¹⁰⁹

Na presente casuística, houve predominância de lesões mesenquimais, sendo 21 casos de GIST (38,1%), 13 casos de leiomioma (23,6%) e 2 Schwannomas (3,6%), perfazendo as três lesões mais de 65% do total, frequência semelhante à encontrada na literatura.⁶ Polkoski M observou lesões de origem mesenquimal em 54% de sua casuística.⁶

Em relação ao pâncreas ectópico, 21,8% das LSE corresponderam a este diagnóstico. Estudo retrospectivo de 10.257 pacientes submetidos à EDA diagnosticou sua presença em 114 pacientes (1,1%) baseando-se em sua morfologia, e 26 casos com estudo histológico confirmatório foram incluídos para análise das características à EE; destes, 10 lesões localizaram-se em

antro e, surpreendentemente, 16 em corpo; os autores reconhecem viés de seleção para ressecção de lesões de localização atípica (fora do antro), com dúvida diagnóstica em relação ao diferencial com GIST. As características dos pacientes do estudo citado mostrou predomínio em mulheres (14/12), com grande variação na idade (18 a 71 anos, média de 42 anos).¹⁸ No presente estudo, também ocorreu predomínio em mulheres ($p>,05$), com média de idade de 42,4 anos. Observamos que os pacientes com este diagnóstico são significativamente mais jovens ($p=0,009$), apresentando à análise pelo modelo logístico cerca de 3,5 vezes mais chance de ocorrer em pacientes mais jovens, com idade $\leq 44,5$ anos. A localização das lesões no nosso estudo (91% em antro) diferiu do estudo anterior e concordou com a descrição típica de localização do pâncreas ectópico em antro, descrita neste local entre 85-95% dos casos.¹⁹ Park SH et al relataram que metade das lesões de pâncreas ectópico tinham aspecto EE heterogêneo (13/26), com limites irregulares em 61,5% (16/26) e em 20 lesões (76,9%) havia o envolvimento de duas ou mais camadas ecoendoscópicas.¹⁸ De fato, encontramos achados semelhantes, de aspecto heterogêneo em 10 lesões (83%), envolvimento de duas camadas (2ª. e 3ª. camadas) em 7 casos (58,3%), porém sem descrição de limites irregulares ou fluxo ao Doppler. Park SH et al concluem que a EE pode contribuir para estabelecer o diagnóstico de pâncreas ectópico com maior acurácia.¹⁸ As características de pâncreas ectópico em outro estudo com avaliação EE demonstrou que se originaram da segunda, terceira e/ou quarta camada da parede gastrointestinal; a maioria das lesões (95%, 19/20) era heterogênea, com bordas irregulares (65%, 13/20), com estruturas anecóicas císticas ou tubulares em 35% dos casos (7/20). Entretanto, pode haver

dificuldade para diferenciação com GIST, principalmente em lesões fora do antro e com limites irregulares devido ao aspecto inespecífico das imagens EE. PAAF-EE ou remoção endoscópica das lesões deve ser ainda considerada mandatória para o diagnóstico diferencial de pâncreas ectópico se as características típicas à EE não estiverem presentes.¹⁷ Deve-se ressaltar que o achado da variável aspecto heterogêneo como preditora significativa de pâncreas ectópico ($p=0,024$, teste qui-quadrado) em nossa amostra também é comum ao diagnóstico de GIST, portanto uma adequada avaliação clínico-endoscópica e possibilidade de se obter material para estudo histológico deve ser considerada.

O diagnóstico de lipoma pode ser estabelecido pelas características típicas à EDA, com alta especificidade (99%) particularmente na presença do sinal do travesseiro, porém com baixa sensibilidade (40%).⁴² Como vários subtipos podem ocorrer, variando de lesões inteiramente compostas por tecido adiposo maduro até tumores intimamente associados a tecido não-adiposo/fibroso (fibrolipoma), o aspecto à EDA ou mesmo à EE pode não ser típico e suscitar dúvida diagnóstica, justificando obtenção de material para análise nestes casos.¹¹⁰ Pacientes tipicamente se apresentam na 5^a-6^a. década de vida, embora exista uma grande variação, com 80% entre 26 e 65 anos, sem predileção por gênero. Em nosso estudo, o diagnóstico de lipoma ocorreu em cinco casos, com média de idade de 45 anos, predominante no sexo masculino (80%), lesão com tamanho médio de 12 mm, distribuídas em corpo e antro gástricos. Os achados EE diagnósticos são de lesão intensamente hiperecótica, bem delimitada, originada na terceira camada EE (submucosa).¹¹⁰ Apenas em um contexto de elucidação diagnóstica justifica-se

a PAAF-EE, ou seja, na ausência das características endoscópicas ou ecoendoscópicas típicas de lipoma. Assim, as lesões com diagnóstico de lipoma em nossa amostra foram aquelas submetidas à PAAF para esclarecimento diagnóstico, o que pode justificar a descrição de aspecto pouco usual nestes casos, com aspecto heterogêneo em duas lesões.

Dentre as múltiplas causas possíveis aventadas durante a abordagem diagnóstica de LSE gástrica, as neoplasias mesenquimais que afetam o TGI são o principal foco de atenção, seja por agruparem um leque de múltiplos diagnósticos possíveis, seja pela diversidade de conduta que lesões de semelhante aspecto podem assumir.^{109,111}

Os schwannomas gástricos ocorrem mais frequentemente da 5ª. a 6ª. década de vida, predominando em mulheres.¹¹² A distribuição etária, origem na muscular própria e predileção pelo corpo gástrico são características compartilhadas entre schwannoma e GIST, embora àquele faltem alterações císticas e focos hemorrágicos comumente observados no GIST. O achado de um fino halo marginal à EE (correspondendo a tecido linfóide) pode ser útil à avaliação diagnóstica.^{113,114} Os schwannomas mostram uma mistura de padrões histológicos diversos. A sua diferenciação de GIST e leiomioma é facilitada pela histologia típica destes e pela hipocelularidade e proeminente cinturão linfóide nos schwannomas. Pela imuno-histoquímica uniformemente expressam a proteína S100 e não coram com CD117, diferenciando-os do GIST.¹¹⁵ Em uma série que incluiu 22 pacientes com schwannomas gastrointestinais, 16 casos (73%) localizaram-se no estômago, predominantemente no corpo (n=12), 2 no antro e 2 em locais não identificados; houve predomínio no sexo feminino (n=14) e idade entre 38-86

anos (média: 63 anos). O tamanho do tumor variou de 0,7 a 15,5 cm (média 3,5cm). Observamos em nosso estudo dois pacientes com schwannoma, sexo feminino, idade de 59 e 61 anos, inseridos na camada muscular própria, com tamanhos de 15 e 23mm, uma lesão de aspecto heterogêneo, e localizados em corpo e antro, sem imagem de halo periférico. Devido à raridade dos schwannomas, séries consideradas relevantes apresentam poucos pacientes em número absoluto, como exemplo estudo realizado por Fujiwara S et al que relataram 14 casos, com média de idade de 49 anos (26-68 anos). É regra nestas séries a pequena participação em frequência da PAAF-EE para o diagnóstico final.¹¹³ O diagnóstico no estudo japonês foi obtido pela PAAF-EE em somente um paciente (1/14); observou ainda ulceração à endoscopia em 4/12 casos, e os tumores localizaram-se na porção alta (n=5), média (n=3) e baixa (n=6) do estômago, sem especificitar exatamente a localização da lesão.¹¹³ Já Jung MK et al analisaram sete casos de schwannomas dentre 35 casos de tumores gástricos mesenquimais operados, mas apenas quatro foram submetidos à EE. Todos se originaram da muscular própria, revelaram-se hipoecóicos em relação ao tecido muscular adjacente, e nenhum apresentou lesões císticas, lobulações ou calcificação; em três casos havia halo marginal hipoecóico.¹¹⁴

Embora respondam pelo segundo tipo de tumor mesenquimal gástrico mais comum, os leiomiomas são tumores que envolvem predominantemente o esôfago.¹¹⁶ Ambos os sexos são igualmente afetados e o pico de incidência é na sexta década de vida.^{109,116} Seu aspecto mais comum à EE é de lesão homogênea hipoecóica de segunda ou quarta camada, embora inespecífico posto que é compartilhado pelos demais tumores mesenquimais. Estudo

retrospectivo com 53 casos de LSE gástricas, exclusivamente GIST (46 casos) e leiomiomas (7 casos), apontou algumas características EE como possíveis preditoras do diagnóstico, porém com sensibilidade e especificidade limitadas.¹¹⁶ Em nosso estudo, avaliamos 13 casos de leiomioma, sendo o único diagnóstico da amostra com associação estatisticamente significativa ao gênero, correspondendo a maioria (10/13) casos no sexo masculino ($p=0,023$, teste qui-quadrado), com média de idade de 48,4 anos, tamanho médio de 31 mm (muito próximo da média do tamanho dos GIST, de 30,5 mm), com predomínio na localização da cárdia (11 casos, 84,6% dos leiomiomas), observando-se forte associação entre este diagnóstico e a topografia em cárdia ($p<0,0001$, teste qui quadrado). A maioria das lesões situaram-se na muscular própria ($p=0,035$, teste qui-quadrado), porém não detectamos significância estatística entre o diagnóstico de leiomioma e as demais características ecoendoscópicas estudadas.

Diferentemente das demais lesões mesenquimais, os GIST são lesões neoplásicas com potencial maligno, ou seja, apresentam um espectro de malignidade altamente variável desde muito baixo risco até alto risco.¹¹⁷ Este “espectro de malignidade” é em grande parte responsável pela divergência de opiniões em relação ao melhor manejo para lesões localizadas pequenas (<2cm) assintomáticas.¹¹⁸ Compreendem até 3% das neoplasias gástricas. A localização mais comum do GIST (50-60%) é o estômago, seguido de intestino delgado (20-30%), intestino grosso (10%), esôfago (5%) e mesentério e retroperitônio (5%).¹¹⁹ Nos últimos anos tem havido extraordinário avanço no conhecimento de sua histogenia, biologia e mecanismos moleculares, que se

traduziu em mudanças significativas ao diagnóstico, prognóstico e possibilidades terapêuticas.^{34,120}

Nota-se que uma avaliação histopatológica experiente permanece como importante componente diagnóstico do GIST. Outro fator que pode dificultar o diagnóstico devido à natureza de apresentação do tumor subepitelial é a dificuldade de obtenção de amostra adequada de tecido para análise via PAAF. Também há possibilidade de que a punção possa ser não-diagnóstica para grandes tumores contendo áreas hemorrágicas ou necróticas.¹²¹⁻¹²³ Não se deve confundir GIST com outros tumores c-kit positivos, principalmente melanoma metastático e angiossarcoma, e também sarcoma de Ewing, neuroblastoma infantil, tumor mielóide extramedular, seminoma e carcinoma pulmonar de pequenas células, efetuando-se sua diferenciação segundo a histologia.^{89,124}

Obtivemos o diagnóstico da maioria dos GIST (n=18/21; 85,7%) pela utilização de PAAF-EE; o risco de disseminação de LSE gástrica por PAAF-EE é adjetivado como “teórico”, não foi determinado objetivamente e tampouco reportado na literatura, e a obtenção de material via transperitoneal não é aceita devido ao receio de disseminação. Dada esta possibilidade, ainda que remota, os endossongrafistas devem indicar o procedimento para os casos em que o resultado da análise citopatológica será utilizada para tomada de conduta.¹²⁵ Dois casos suspeitos de sementeira após PAAF-EE foram publicados após punção de metástase linfonodal de melanoma e após punção de adenocarcinoma mucinoso pancreático.^{126,127} Outros relatos anedóticos de possíveis sementeiras pela PAAF-EE de outros sítios ocorreram posteriormente, sempre envolvendo lesões malignas no pâncreas.¹²⁸⁻¹³¹

A propedêutica endoscópica com análise cuidadosa e descrição criteriosa das características da lesão, incluindo avaliação da mobilidade e consistência com fórceps de biópsia, é o passo inicial em busca da origem da LSE. Embora raramente diagnóstica, tem-se como conduta razoável realizar-se biópsia da lesão, simples ou biópsia-sobre-biópsia, exceto se suspeita de lesão cística ou vascular, com a ressalva de que não se interprete a análise histopatológica da mucosa superficial habitualmente normal como representativa da verdadeira natureza da lesão subjacente, interrompendo adicional investigação da LSE.¹³² Foi possível o diagnóstico de apenas um GIST com utilização de biópsias endoscópicas em nossa amostra. Tratava-se de lesão de quarta camada, com >3 cm de diâmetro, localizada em fundo gástrico; a segunda lesão diagnosticada por recursos endoscópicos foi ressecada com técnica de apreensão com alça diatérmica e correspondeu a pâncreas ectópico de 8,5mm.

Há crescente interesse na utilização de estilete (*needle-knife*) para acesso ao tumor por incisão na mucosa sobrejacente, e também agulhas de biópsia com maior calibre projetadas para obter espécimes maiores, almejando diagnóstico tecidual, porém ainda sem resultados satisfatórios ou conclusivos.¹³³⁻¹³⁵ Há atualmente uma busca pelo estudo de novas técnicas de ressecção endoscópica da lesão, embora limitadas em sua utilidade clínica devido ao risco aumentado de perfuração.¹³⁶⁻¹⁴¹ Binmoeller et al descreveram estudo com sucção de lesão de o interior de *cap*, seguida da ligadura abaixo do tumor, destelhamento da mucosa com estilete e biópsias da lesão exposta (SLUB – *suck ligate unroof biopsy*).¹⁴² A determinação da camada de origem da LSE pela EE embasa a decisão de ressecção da lesão pelas técnicas

endoscópicas em investigação. Recente estudo utilizando dissecação endoscópica submucosa em 37 pacientes com LSE gástricas sem crescimento extraluminal, entre 1 e 8 cm de diâmetro, mostrou ressecção completa em 81% dos casos, com perfuração em 5,4%; 17 pacientes tiveram um diagnóstico final de GIST.¹⁴³ A técnica de ressecção endoscópica mucosa-submucosa, com ou sem uso de banda elástica, permite diagnóstico patológico e a oportunidade de ressecção completa, embora restrita para lesões < 2 cm; estudos com limitada casuística têm demonstrado acurácia diagnóstica entre 89 e 87%.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ O papel da ressecção endoscópica para lesões de quarta camada está atualmente em estudo, requer técnica terapêutica endoscópica avançada e desafiadora; dissecação endoscópica submucosa apresenta risco de perfuração de até 28%.^{147,148} Apesar destes avanços, a ressecção endoscópica para o diagnóstico tecidual de LSE gástricas atualmente parece restrita a lesões < 1 a 2 cm que não envolvem a muscular própria, e potenciais desvantagens incluem a possibilidade de tumor residual e complicações endoscópicas, como hemorragia (4-13%) e perfuração (até 5%) dependendo da técnica empregada.¹⁴⁹⁻¹⁵³ Estudos iniciais com ressecção combinada laparoscópica-endoscópica endoluminal sugerem-na como tentativa de redução do risco de complicações aliada à ressecção completa das LSE gástricas. Chan MY et al apresentou 11 casos de ressecção combinada, porém com 2 casos necessitando hemotransusão por hemorragia digestiva; margem positiva foi detectada em 1 caso.¹⁵⁴

O estudo ecoendoscópico da LSE é de grande valia, pois em termos gerais propicia a definição de lesões intramurais *versus* compressões extrínsecas, a determinação da natureza cística, sólida ou vascular da LSE e a

descrição de suas características ecoendoscópicas, restringindo o extenso diagnóstico diferencial e, para lesões potencialmente neoplásicas, permite acessar critérios ecoendoscópicos para malignidade. Cabe ressaltar a limitação própria do método em correlacionar, de modo geral, as características ecoendoscópicas e o diagnóstico histológico preciso da LSE, ocorrendo esta falha diagnóstica em aproximadamente um terço dos GIST segundo Hwang et al.⁴² Estudo retrospectivo com 22 pacientes submetidos à ressecção endoscópica de LSE gástricas demonstrou acurácia do diagnóstico ecoendoscópico para o diagnóstico histológico específico de apenas 45%; caso se agrupem os casos separadamente em lesões benignas e malignas, dos 12 casos incorretamente diagnosticados pela EE apenas um se mostrou maligno à histologia – e ainda que linfoma MALT, na primeira camada ecoendoscópica, passível de diagnóstico por biópsia simples.¹⁴⁴ Em nossa amostra foi possível a construção de dois modelos de regressão utilizando as variáveis em estudo, sendo possível prever o diagnóstico de Leiomioma com sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN) e VPP (valor preditivo positivo) de 100%, 95,5%, 100% e 84,6%, respectivamente, e afastar o diagnóstico de GIST com sensibilidade, especificidade, VPN e VPP de 100%, 90,9%, 100% e 97,0%, respectivamente. Para certas lesões, a EE as reconhece com pouca dificuldade, e a aparência ecoendoscópica isolada é suficientemente característica para permitir a diagnose acurada. Para as demais, prossegue-se na conduta diagnóstica, acrescentando-se ao arsenal diagnóstico a possibilidade de PAAF para obtenção de material para análise microscópica.^{149,155,156}

Apenas alguns estudos avaliaram sistematicamente a habilidade da EE de distinguir GIST das demais LSE, ainda que de modo parcial. Hunt et al compararam retrospectivamente GIST e outras lesões agrupadas genericamente como “c-kit negativas”, o que pode incluir leiomiomas e schwannomas sem distinção, e encontrou as seguintes características preditoras de GIST: tamanho >4 cm, áreas císticas e/ou ulceração mucosa; embora com alta especificidade (92%), houve baixa sensibilidade (65%).¹² Já Brand et al alcançaram surpreendentes sensibilidade (95%) e especificidade (72%) porém à custa de outra definição de lesão ainda mais genérica e simplificada, a saber: “toda lesão hipoeecóica que não se origina da submucosa” recebeu o diagnóstico de GIST, sem tampouco mencionar a confirmação pela imuno-histoquímica.¹⁵⁷ Procurou-se em nossa amostra estabelecer o diagnóstico das lesões mesenquimais pela utilização das características histológicas e perfil imuno-histoquímico das lesões. Observamos ao modelo logístico simples que as características que aumentaram o risco de diagnóstico de GIST foram a presença de lesão em quarta camada, com limite irregular e Doppler positivo, com razão de chances de 18,8 (IC95% 16.7, 20.94), 7,75 (IC95% 6, 9.44) e 9 (IC95% 6.6, 11.4) vezes. Utilizando-se o modelo de regressão múltipla, foi possível somente construir um modelo com propriedade para *afastar* o diagnóstico de GIST, utilizando-se três variáveis (topografia, camada parietal e dimensão), com área abaixo da curva ROC de 0,955, IC95% 0,884 – 1,000), e, fixando-se as demais variáveis, apresentou razão de chance de 2,62 (IC95% 2.23, 3.01) se dimensão da lesão <21 mm; razão de chance de 20 (IC95% 19.60, 20.56) se localização fora da 4ª. camada ecoendoscópica; e

se topografia da LSE em cárdia com razão de chance de 100 (IC95% 99.38, 100.62).

Uma baixa acurácia da EE para o diagnóstico da causa de LSE gástricas foi relatada em estudo retrospectivo de 22 pacientes com LSE gástricas <2 cm (média: 13,6 mm) ressecadas por EDA, que observou uma acurácia diagnóstica da EE de 45,5% (10/22); para o diagnóstico de lesões neoplásicas e não-neoplásicas, a acurácia da EE foi de 30,8% e 66,7%.⁸¹ A maioria (58,3%) das lesões incorretamente diagnosticadas pela EE se originou da terceira camada, correspondendo a pâncreas ectópico (n=5), gastrite cística profunda (n=2) e às seguintes lesões: pólipos fibroide, MALT, leiomioma, hiperplasia de células parietais e hiperplasia foveolar.⁸¹ Achados semelhantes foram observados em estudo em 100 pacientes com LSE.⁴² Estes dados sugerem que a caracterização EE de pequenas (< 2 cm) LSE gástricas é especialmente desafiadora devido à falta de características bem-definidas para o diagnóstico deste tipo de lesão. Em nossa amostra, 29 LSE (52,72%) se apresentaram com diâmetro <2 cm, o que pode ter contribuído para o desempenho limitado das características EE preditoras dos diagnósticos histológicos.

Kim GH et al procuraram avaliar especificamente características EE para diferenciar GIST de leiomiomas gástricos, e ao estudar sete leiomiomas e 46 GIST encontrou mais frequentemente nestes os seguintes elementos: heterogeneidade, focos hiperecogênicos, halo marginal e maior ecogenicidade da lesão em comparação com camada muscular adjacente ($p<0,05$).¹⁵⁸ Exceto pelo tamanho do tumor e bordas irregulares, nenhuma outra característica foi preditora de malignidade no GIST, e à análise multivariada confirmou apenas o

diâmetro do tumor >35 mm como fator independente para malignidade, com sensibilidade e especificidade de 92,3% e 78,8%, respectivamente.¹⁵⁸ Na tentativa de refinar o desempenho diagnóstico da EE para distinguir as causas das LSE, definindo características discriminatórias, Okai et al compararam o aspecto EE de LSE (dois schwannomas, três leiomiomas e 19 GIST) e descreveram a ecogenicidade da LSE como possível diferencial, sendo o GIST levemente hipercóico com halo marginal hipoecóico (63% dos casos), o schwannoma, hipoecóico, também com halo marginal hipoecóico, e o leiomima, “quase isoecóico” em relação à camada muscular normal adjacente; desfavorável à sua utilização é a propensão à subjetividade do examinador.¹⁴ Os demais achados de focos ecogênicos, calcificações e áreas císticas mostraram-se pouco sensíveis (26%, 16% e 26%, respectivamente) para o diagnóstico de GIST.¹⁴

Devido à dificuldade em se distinguir LSE benignas de malignas pela EE e ao desempenho inconsistente dos métodos de obtenção de material da lesão rotineiros (biópsias, PAAF), um interessante desdobramento foi a proposta de um “sistema de escore” para prever a histologia das LSE gástricas, incluindo as seguintes quatro variáveis com base em achados EE: localização, camada EE de origem, ecogenicidade e forma do tumor.¹⁵⁹ Localização foi pontuada como: 0, cárdia; 1, fundo e corpo; e 2, antro; camada de origem: 0, muscular da mucosa; 1, muscular própria; e 2, submucosa; ecogenicidade: 0, hipoecóica; 1, ecogenicidade mista; e 2, hiperecóica; forma da lesão: 0, irregular; 1, redondo; e 2, oval. A soma dos escores destas quatro variáveis foi calculada com intuito de prever as características histológicas das LSE gástricas. Ao usar um intervalo de pontuação de 0-1 para leiomioma, 2-3 para

GIST, 4-6 para pâncreas ectópico e 7-8 para lipoma, a sensibilidade e a especificidade foram 75,9% e 99,5% para leiomioma, 75,8% e 85,4% para GIST, 84,6% e 73,1% para o pâncreas ectópico e 91,7% e 96,7% para o lipoma, respectivamente, mostrando um adequado rendimento diagnóstico para diferenciar LSE gástricas sem aquisição de tecidos.¹⁵⁹ No entanto, os autores não derivaram as variáveis do “escore” de análises ou modelagem estatística. Dada a predominância do GIST diante das demais lesões mesenquimais gástricas, uma análise mais simples ou limitada – por exemplo, LSE hipocócica em muscular própria gástrica – resulta em alta probabilidade de diagnóstico de GIST; na série de Hunt et al a sensibilidade com este critério é de 94%, porém com sacrifício da especificidade, a 67%.¹² No entanto, esta simplificação não observa que as LSE podem apresentar uma predileção por determinada localização ou topografia gástrica, inicialmente detectada em estudos de revisão patológica de peças cirúrgicas. Abraham SC et al estudando 150 espécimes de ressecção esôfago-gástricas por carcinomas esofágicos ou da junção esôfago-gástrica (JEG), encontrou 18 GIST incidentais em 15 de 150 pacientes (10%), com diâmetro variando de 0,2 a 3 milímetros (média: 1,3 mm), sendo 44% (8 casos) na porção gástrica.¹⁶⁰ Relatou uma ainda mais alta prevalência de leiomiomas, ocorrendo em quase metade dos pacientes (47%), com média de 3 leiomiomas por paciente (intervalo de 1 a 13 lesões) e tamanho médio de 1,7 milímetros (0,2 a 12 mm), sendo a maioria 56% (116 casos) na porção gástrica da JEG. Esta alta prevalência de lesões microscópicas comparada à relativa raridade de lesões clínicas ou endoscopicamente manifestas sugerem que alterações genéticas ou epigenéticas adicionais são necessárias para a progressão.¹⁶⁰ Está claro que

GIST pequenos têm quase uniformemente um comportamento biológico benigno; no estudo de Miettinen M et al não houve mortalidade relacionada ao tumor entre os 116 pacientes com GIST gástricos $\leq 2\text{cm}$.⁷ Em contraste ao GIST, leiomiomas verdadeiros da muscular própria são comuns no esôfago e raros no antro e corpo gástricos.⁷ Este fato poderia explicar a observação de tendência de sua ocorrência na JEG e cárdia, poupando as demais regiões do estômago.

Min YW et al em recente estudo retrospectivo para identificar fatores preditivos preoperatórios para diagnóstico de GIST, analisou 375 LSE gástricas hipoecóicas $\geq 2\text{ cm}$ originadas na muscular própria ressecadas por cirurgia, e comparou características clínicas, endoscópicas e tomográficas, contudo sem avaliação de características de EE.⁴⁹ Novamente os leiomiomas foram predominantes na cárdia, duas vezes mais frequentes que GIST (63.6 *versus* 31.8%); em análise multivariada observou-se razão de chance de 9,157 para a localização do tumor extra-cárdia como fator pré-operatório independente preditivo de GIST. Os autores concluem que um esforço no sentido de se estabelecer o diagnóstico pré-operatório deve ser considerado fortemente para LSE em cárdia devido à potencial baixa probabilidade de GIST neste local.⁴⁹ Estes achados vão ao encontro dos nossos resultados onde houve maior probabilidade de leiomioma (95%) como causa de LSE localizada na cárdia, praticamente em um comportamento complementar à baixa probabilidade da presença de GIST (4,5%) nesta região gástrica. Por se avaliar exclusivamente casos ressecados e sem apresentar dados de EE ou PAAF-EE, o estudo de Min YW et al pode representar população de maior risco para lesões potencialmente malignas/GIST devido à indicação de ressecção cirúrgica.

Casos de leiomiomas assintomáticos não são submetidos à ressecção, o que poderia justificar uma maior razão de chances encontrada em nossa amostra favorecendo o diagnóstico de leiomioma em cárdia em relação ao estudo de ressecção; nossos dados tendem a representar população alvo de procedimento diagnóstico, não exclusivamente cirúrgico, e com potencial maior inclusão de lesões de caráter benigno, como o leiomioma. Interessante estudo que abordou seguimento de 50 casos de LSE gástricas encontrou como fator de risco para crescimento tumoral a localização da lesão “não-alta” (cárdia & fundo) *versus* “alta” (demais locais), com razão de chance de 5,08 (IC1,37-18,8), o que poderia corroborar o nosso achado da localização na cárdia como fator de “proteção” para diagnóstico de GIST.⁵⁰ O estudo de Seo SW et al também observou marcada predominância de leiomiomas na localização da cárdia, correspondendo a 80% (28/35) dos leiomas e apenas 1,4% (1/69) dos GIST situados nestra topografia. Não encontrou nenhum outro diagnóstico histológico como causa de LSE neste local. Diante disso, os autores consideraram a localização importante fator para predição do diagnóstico de lesão, embora frequentemente não considerado como variável nos estudos de análise de risco/fatores preditores diagnósticos.¹⁵⁹ De fato, a única variável independente encontrada em nosso estudo foi a localização da lesão em topografia de cárdia, com adequado desempenho para prever o diagnóstico de Leiomioma segundo o modelo de regressão (AUROC de 0,819; IC95% 0,698 – 0,941), com razão de chances de aproximadamente 390 (IC95% 387.5, 394.5), sensibilidade, especificidade, VPN e VPP de 100%, 95,5%, 100% e 84,6%,

Embora os GIST tipicamente expressem c-kit, também há evidência de um comportamento diferenciado imuno-histoquímico dos GIST em diferentes

órgãos; Miettinen M et al estudaram a frequência relativa dos marcadores imuno-histoquímicos em diferentes sítios em 292 GIST e 211 outros tumores; a positividade para CD34 variou de 47% em intestino delgado a 96% a 100% em reto e esôfago; S100 positivo foi raro e mais frequente em GIST de delgado (15%).¹⁶² Contudo, a expressão antigênica dos 46 casos de leiomiomas esôfago, cólon e pericólicos foi constante: todos foram negativos para c-kit e CD34 e positivos para desmina e actina, assim como os schwannomas gastrointestinais, todos positivos para S100 e negativos para c-kit (11 de 11), confirmando a expressão do c-kit como definidora dos GIST, que mostram diferentes padrões de expressão dos demais marcadores.¹⁶² Para os dois casos de diagnósticos de lesões mesenquimais indiferenciadas do nosso estudo, não houve expressão imuno-histoquímica de nenhum dos marcadores utilizados (c-kit, CD34, actina, S100), portanto impedindo a sua classificação definitiva diagnóstica.

Indicações para PAAF-EE podem incluir LSE sem diagnóstico patológico que potencialmente requerem tratamento na dependência da sua histologia; disso deriva consenso europeu que versa sobre aspectos da PAAF-EE põe em questão a sua indicação para LSE que já apresentam indicação cirúrgica, LSE sabidamente benignas (ex.: lipomas) e também LSE pequenas <2 cm, afirmando que a PAAF-EE “geralmente não está indicada” para estes casos.¹⁶³

A PAAF guiada por EE em LSE foi diagnóstica em 61% dos casos em estudo com 112 pacientes, sendo 70 lesões gástricas, independentemente do número de passagens da agulha e localização da lesão, e não houve aumento do desempenho diagnóstico pelo uso de *core biopsy*.¹⁶⁴ Já Sepe et al estudando 37 pacientes por 8 anos para características que pudessem prever

a obtenção de amostra diagnóstica adequada de LSE pela PAAF mostraram que a identificação do GIST em uma camada sonográfica específica, tamanho maior da lesão até limite de 10 cm, localização gástrica (em oposição a lesões duodenais) influenciam positivamente a sensibilidade da PAAF-EE, mas que não foi influenciada pelo número de passagens ou calibre da agulha; sugeriram que fatores anatômicos possuem papel mais importante do que fatores técnicos ou biológicos para obtenção de amostra adequada.¹⁰¹ Estudos com mais alta sensibilidade diagnóstica de LSE (>90%) utilizam citopatologista *in loco* para revisão imediata da adequacidade do material, e variáveis critérios definidores para “citologia diagnóstica”, como a presença de células epitelióides ou fusiformes independentemente do resultado imuno-histoquímica, podem ser encontrados na literatura, o que pode mascarar o desempenho real da PAAF nestes estudos.^{101,165-168} Por exemplo Mekky et al evidenciaram desempenho diagnóstico para PAAF-EE de LSE de apenas 43,3%, o qual incrementou para 82,3% somente após a inclusão dos “diagnósticos sugestivos”.⁹⁵ Em nosso estudo, a PAA-EE foi diagnóstica em 50 casos de um total de 84 casos submetidos ao procedimento (59,52%), em que pese que não foram considerados diagnósticos “sugestivos” como conclusivos. Alguns autores consideram a PAAF-EE menos útil para o diagnóstico histológico de LSE se comparada a outras lesões.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Enquanto estudos mais antigos relataram baixa acurácia, estudos mais recentes têm reportado acurácia variando de 75 a 100%.^{99,171-175} A sensibilidade da PAAF-EE para GIST têm sido estimada em 84-89%.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

Embora a PAAF-EE represente grande avanço no diagnóstico de GIST, há limitações. Em um estudo retrospectivo recente, o rendimento diagnóstico

global dos EUS-FNA em 65 casos de LSE foi de 80%.¹⁷⁷ Nos 22 GIST confirmados por ressecção, a PAAF-EE obteve uma sensibilidade de 82% e especificidade de 100%, com acurácia de 86%.¹⁷⁷ A presença de citopatologista no local, localização gástrica versus duodenal e tamanho da lesão influenciaram significativamente o rendimento diagnóstico. Dois outros estudos retrospectivos obtiveram resultados semelhantes, com acurácia diagnóstica de 84% a 92% quando os resultados citológicos suspeitos foram seguidos por análise histológica.^{99,178} A PAAF-EE pode não ser prática para lesões <2 cm, sendo mais difícil obter material suficiente para diagnóstico. Este grupo correspondeu à maioria da nossa casuística (52,72%). O uso de biópsia por agulha guiada por EE (*core biopsy*) pode aumentar o rendimento diagnóstico para tumores mesenquimais, mas os resultados têm sido controversos. Em 38 pacientes com suspeita de tumores gastrointestinais mesenquimais, DeWitt et al realizaram PAAF-EE e biópsia *trucut* guiada por EE (TCB-EE), com rendimento diagnóstico de 76%, e a imuno-histoquímica foi possível em apenas metade dos pacientes com PAAF-EE; a TCB-EE forneceu material para histologia diagnóstica em 79% e imuno-histoquímica em 97% dos pacientes.¹⁷⁹ Além disso, complicações sépticas pela TCB-EE foram particularmente altas.¹⁷⁹ Fernandez-Esparrach et al também compararam de modo prospectivo em *cross over* ambas as agulhas em 40 pacientes com LSE gástricas e concluíram que a biópsia *trucut* não foi superior à PAAF, principalmente por causa da alta taxa de falha técnica (15%) com *trucut*.¹⁸⁰ Devido a limitações técnicas do dispositivo as lesões mais passíveis de sucesso com a TCB-EE são aquelas de > 2cm, com o aparelho em posição sem curvatura devido à rigidez da agulha.¹⁸¹

Estudo prospectivo por Philipper M et al avaliou a acurácia da PAAF-EE utilizando cito- e histologia da LSE do TGI em 35 pacientes com diagnóstico final de tumor mesenquimal e 12 pacientes com lesão não-mesenquimal; a PAAF-EE não proporcionou diagnóstico em nenhuma das LSE não-mesenquimais; outra limitação foi o baixo rendimento diagnóstico nas lesões mesenquimais: em apenas 46% dos casos foi possível realizar imuno-histoquímica no material obtido pela PAAF.¹⁷⁵ Os autores concluem pela limitação da PAAF-EE em relação ao diagnóstico diferencial das LSE principalmente devido à obtenção de material insuficiente, corroborado pelo nosso estudo, em que houve diagnóstico em cerca de 60% das PAAF-EE.

Devido à variabilidade da acurácia diagnóstica da PAAF-EE de LSE, estudo multicêntrico com 170 pacientes, 86,5% deles com LSE gástricas, para determinar o desempenho diagnóstico da PAAF-EE revelou acurácia geral de 82,4%, sendo 83% para as lesões gástricas e inconclusivo em 17,6% (30 casos), incluindo 3 casos com células epitelióides identificadas à citologia mas sem material suficiente para imuno-histoquímica.¹⁸² Para LSE <20 mm de diâmetro, a acurácia foi de 78%, para 20-40 mm, 80%, e para >40 mm, 96,6% ($p=0,03$), porém não foram fatores preditivos de PAAF diagnóstica idade do paciente, localização ou tamanho da lesão, calibre e número de passagens da agulha.¹⁸² Estudo com 47 pacientes encontrou como fator de risco associado à obtenção de tecido inadequado pela PAAF a localização da LSE no terço inferior gástrico (ODDS=8) e idade <60 anos (ODDS=11).¹⁸³ Como descrito anteriormente, embora o manejo das LSE gástricas dependa do diagnóstico determinado pelos achados endoscópicos, ecoendoscópicos e punção/biopsia, este cenário ideal de resultados pode não ser atingido.³ Quando se esgotam os

recursos diagnósticos não-invasivos, surgem dilemas em relação à melhor conduta a ser seguida, uma vez que a conduta é largamente dependente do diagnóstico firmado da natureza da LSE.¹⁸⁴ O estudo de variáveis das LSE que possuem o potencial de predição do diagnóstico histológico ganham especial importância no contexto de falha diagnóstica dos métodos habituais de obtenção de tecido.

Uma limitação do presente estudo consiste na seleção apenas das LSE submetidas à PAAF e/ou ressecção, ou seja, as LSE sem obtenção de análise histológica não foram analisadas; motivos citados na literatura para a não intervenção diagnóstica incluem lesões pequenas (<2 cm), sem estigmas malignos, especialmente se lesões benignas de aspecto endoscópico ou EE típico, que prescindem da obtenção de material histológico. Embora a frequência de obtenção de PAAF-EE diagnóstica deste estudo esteja amparada na literatura, realizou-se análise *post hoc* comparando-se as características dos pacientes possuidores do diagnóstico histológico (grupo de 55 casos incluído na análise inicial) com os pacientes excluídos pela ausência de material suficiente para diagnóstico (32 casos). A análise evidenciou que os dois grupos pertencem à mesma população, ou seja, não se identificaram variáveis preditoras da falha diagnóstica da PAAF e, segundo, a análise estatística com inclusão deste segundo grupo de pacientes (estatística c) comprovou a ausência de efeito sobre os resultados obtidos com o grupo inicial de 55 pacientes. Além disso, embora a amostra do estudo tenha tamanho comparável a outros estudos prévios de LSE gástricas, a coorte de pacientes em si é pequena em números absolutos, limitando a possibilidade em se analisar um maior número de variáveis.^{12,95,99} A não utilização de agulha mais

calibrosa (19G) para as punções em nosso estudo provavelmente não influenciou o desempenho diagnóstico, visto que a revisão recente também não encontrou incremento na acurácia diagnóstica ao se utilizar agulha calibrosa (19-gauge) comparando-se a agulhas de 22-gauge/25-gauge, embora há informações limitadas comparando o desempenho diagnóstico entre PAAF com agulhas de 22-gauge e 25-gauge especificamente para LSE.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Alguns estudos relatam a dificuldade de obtenção de material adequado para embocado, observado em cerca de 25% das lesões puncionadas.^{9,94} Diferentemente, em todos os nossos casos analisados obtidos pela PAAF-EE (n=50) obtivemos material para embocado.

Apesar do avanço no conhecimento da patogênese do GIST, com resultante impacto na terapêutica deste tumor, a conduta diagnóstica frente a LSE gástricas permanece alvo de divergências principalmente para lesões entre um e dois centímetros, assim como o seu acompanhamento.¹⁸⁸ De fato, pesquisa comparando a conduta diagnóstica frente à lesão suspeita de GIST em centros de endossonografia alemães e norte-americanos mostrou variabilidade no diagnóstico e manejo entre ambos, sendo que a frequência de vigilância é anual de 70% nos centros americanos e 45% nos alemães, e mais frequente que anualmente em 10% dos americanos e 54% dos alemães.¹⁸⁹ Há substanciais variações na prática para o diagnóstico, indicação de ressecção e protocolos de acompanhamento dos GIST, detectadas em estudo norte-americano com 134 endossonografistas. Sobre o seguimento das LSE não ressecadas, 70% o fazem anualmente, 19% menos que anualmente, 10% mais que anualmente, e 1% não realizam acompanhamento.^{3,184}

Observa-se que a conduta atual diagnóstica e de manejo de GIST que se apresenta como pequena LSE assintomática, com características de baixo risco para malignidade à EE, é calcada em experiência pessoal, carecendo de diretrizes sólidas baseadas em evidências.^{35,190} Em relação ao tamanho da lesão e a conduta terapêutica, o cenário é diferenciado entre lesões abaixo e acima de 2 cm de diâmetro. GIST localizados com ≥ 2 cm de diâmetro apresentam consenso na literatura de que necessitam excisão cirúrgica; já lesões abaixo de 2 cm assintomáticas são objeto de discussão em relação à melhor conduta, que não está claramente definida e atualmente baseia-se em opiniões de especialistas.⁹²

Em 2010, diretrizes americanas, considerando que o prognóstico de GIST gástrico é melhor do que em outros locais do TGI, sugeriram a avaliação ecoendoscópica cuidadosa de LSE pequenas (<2 cm) gástricas assintomáticas em busca de características suspeitas, a saber, aspecto heterogêneo, limites irregulares, áreas císticas, focos hiperecogênicos e ulceração, autorizando a sua ressecção cirúrgica se presentes, e aceita conduta conservadora com acompanhamento endoscópico opcional se estas características estiverem ausentes.¹⁹¹ Esta conduta confronta opinião de autores canadenses que sugerem ressecção mesmo de lesões <1 cm, pois indicadores de comportamento ou maior potencial maligno como alta taxa mitótica ou maior tamanho são relativos, não indicando risco absoluto.^{192,193} A ressecção de todo GIST, independentemente do seu tamanho, encontra apoio na percepção de risco influenciada por estudos cirúrgicos ou patológicos de pacientes com tumores grandes, sintomáticos; esta perspectiva pode não se adequar quando se consideram pacientes com diagnóstico endoscópico incidental de lesões

menores, que durante décadas foram considerados lesões inofensivas até a sua reclassificação como GIST.^{6,90,120,194}

Em um cenário em que há limitações no rendimento diagnóstico de material de LSE obtido por punção da lesão e incertezas diante da diversidade de condutas evidenciadas na literatura, a análise de fatores de risco pela caracterização EE de uma LSE gástrica pode ser de especial importância ao auxílio à decisão individualizada, permitindo a tomada de decisão diagnóstica, terapêutica invasiva ou para seguimento com maior propriedade. Procura-se distinguir uma LSE GIST de lesão não-GIST, com máximo impacto à prática clínica para orientar o seguimento/tratamento da LSE. Informação adicional e melhor interpretação de dados usualmente obtidos à EE podem ser vantajosas. As informações obtidas em nossa amostra apontam para a topografia em cárdia como único fator independente preditor do diagnóstico de LSE gástrica, no caso específico para leiomioma. O segundo modelo adequado correspondeu à utilização das variáveis dimensão, com ponto de corte <2 cm, localização (cárdia *versus* extra-cárdia) e camada ecoendoscópica de origem (4ª. camada *versus* outra camada) como melhor modelo para afastar o diagnóstico de GIST.

Um contraponto às condutas mais invasivas é um interessante estudo alemão que encontrou GIST <1 cm (“mini-GIST”) em quase um em cada quatro autópsias de indivíduos maiores de 50 anos (22,5%), sugerindo que a maioria desses pequenos tumores não progridem.¹⁹⁵ Quando acrescentamos os chamados “micro-GIST”, detectados apenas ao microscópio, a incidência dos GIST pode aumentar para 35% das peças gástricas. Portanto, há grande diferença entre esta incidência e a do GIST habitualmente detectado, indicando

que número considerável de pequenos GIST podem ser indolentes no seu curso clínico.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ Outra evidência a favor deste comportamento dos GIST pequenos vem de pacientes com GIST familiar que apresentam mutações germinativas no gene KIT ou PDGFRA, cuja maioria manifesta múltiplos GIST no TGI com início em idade mais precoce. Entretanto, a maioria das lesões tende a apresentar características patológicas benignas e um curso clínico indolente, e postula-se que menos de 20% dos pacientes morrem em decorrência do tumor. Estes dados sugerem que a maioria dos GIST pequenos não progridem rapidamente para tumores maiores e com relevância clínica.^{109,199}

Para LSE gástricas <2 cm, diretrizes europeias de 2012 pelo grupo ESMO (*European Sarcoma Network Working Group*) ponderam que muitos destas lesões pequenas, se diagnosticadas como GIST serão de baixo risco, e reconhecem a EE como conduta padrão diagnóstica e posterior seguimento anual, considerando a excisão procedimento reservado para pacientes que se tornem sintomáticos ou nos quais haja aumento do tamanho do tumor.⁹² Alternativamente, a decisão pode ser compartilhada com o paciente para que se busque um diagnóstico histológico, dependendo da idade, expectativa de vida e comorbidades, mas reconhece que, caso se opte pelo seguimento, carece-se de protocolo baseado em evidências. Para lesões pequenas com diagnóstico histológico de GIST, recomenda excisão, exceto se morbidade cirúrgica maior é esperada, embora também reconheça que para GIST de baixo risco, a decisão por seguimento da lesão pode ser compartilhada com o paciente.⁹² Em nossa amostra, para LSE menores que 20mm, há um menor risco de GIST; utilizando o cálculo de probabilidades segundo o modelo

logístico de regressão múltipla derivado de nossa amostra, para lesões em muscular própria menores que 20mm há uma chance de 84,7% de se afastar diagnóstico de GIST caso a lesão esteja em topografia extra-cárdia e 100% caso esteja localizada na cárdia; assim, nestas condições deve-se considerar improvável o diagnóstico de GIST. Estudos de validação prospectivos podem ser considerados diante destes resultados.

Já diretrizes clínicas japonesas para GIST indicam ressecção da LSE gástrica se: 1.Sintomática, 2.Histologia confirmada para GIST, e 3. Acima de 5cm de diâmetro.⁹³ Para lesões menores que 2 cm, a conduta recomendada é endoscopia anual ou semestral (“observação vigiada”), em busca de possível aumento da lesão ou achados malignos (ulceração e margens irregulares) para desencadear demais exames (tomografia computadorizada, EE, PAAF) a fim de tentar diagnosticar GIST (e então indicar-se excisão). Alternativa seria a indicação relativa de cirurgia mais precocemente, logo após se detectar crescimento tumoral ou achados malignos no período de observação.⁹³ Quando LSE neoplásicas têm entre 2 e 5 cm de diâmetro, ou quando LSE apresentam “características clinicamente malignas” à endoscopia, as diretrizes japonesas recomendam exame EE detalhado, tomografia computadorizada com contraste e/ou PAAF-EE. Consideram como “características clinicamente malignas” à endoscopia aumento da lesão durante o acompanhamento, ulceração e bordas irregulares. Quando estas características estão ausentes, as LSE gástricas <2 cm podem ser.⁹³ Miyazaki et al sugerem que a pronta ressecção cirúrgica para GIST pequenos que exibam aumento do seu tamanho durante o período de observação é clinicamente significativa, uma vez que encontrou em seu estudo com 21 GIST gástricos a existência de lesões com

risco intermediário ou alto (classificação de NIH/Fletcher, Anexo B1) em cerca de 1/3 destas lesões, ainda que sem metástase/recorrência durante o seguimento.²⁰⁰ Uma vez que diretrizes japonesas de manejo de GIST recomendam seguimento para LSE medindo <2 cm, porém sem definir protocolo de acompanhamento com EE (apenas seguimento endoscópico 1-2x/ano), analisaram-se 70 casos de LSE gástricas <20 mm em busca de fatores EE preditores de aumento do tamanho das LSE, e sugeriu-se que a ocorrência de mudança ecogênica interna, com aparecimento ou aumento de área hiper-, hipo- ou anecóica, e área calcificada durante o período de seguimento EE pode ser fator de risco associado ao aumento de LSE gástrica.²⁰¹

A falta de uniformidade nos consensos sobre manejo de LSE/GIST <2 cm discriminada anteriormente conduz a uma conduta individualizada, e permeia também a conduta crítica para as LSE *lato sensu*. Ressalta-se que a controvérsia se deve em grande parte, senão em todo, ao potencial de malignidade que todo GIST abriga e que somente pode ser plenamente acessado pela análise completa do tecido tumoral, e apenas sugerido ou suspeitado pela análise de características endossonográficas do GIST, e, em segundo plano, ao apenas parcial rendimento diagnóstico da PAAF, principalmente para lesões de pequeno tamanho (<2 cm), que por vezes pode permanecer como uma LSE sem diagnóstico histológico definido.²⁰² Neste contexto nossos resultados apresentam relevância pelo fato de auxiliar a decisão diagnóstica ao fornecer informações potencialmente preditoras do diagnóstico histológico. Tentativas de novas técnicas para estimativa do potencial maligno do GIST, como o uso de EE harmônico com contraste,

resultaram promissoras, e se baseiam na avaliação da vascularização intratumoral, refletindo a busca por técnicas mais acuradas de predição de risco.²⁰²⁻²⁰⁴

A presença de espaços císticos, focos hipercóicos, limites irregulares e maior diâmetro têm sido variavelmente encontrados como características associadas a maior grau de malignidade no GIST.^{93,205,206} Já em estudo de 1997, portanto antecedente à difusão da classificação diagnóstica moderna dos tumores mesenquimais, apresentou como fatores independentemente associados à malignidade em tumores estromais tamanho >4cm, borda irregular, focos ecogênicos e espaços císticos.⁸⁴ De modo geral, a EE apresenta sensibilidade de 83-86% e especificidade de 76-80% para avaliar o potencial maligno da LSE.^{6,88,207,208} A idéia de se determinar, ou ao mesmo se categorizar, o risco de malignidade *in vivo* é alvo de alguns estudos; embora as características avaliadas, e sua nomenclatura, variem de acordo com o desenho do estudo, o tamanho tumoral > 3 ou 4 cm e a presença de limites irregulares estão significativamente associados com o risco de malignidade.^{13,14,82,84,88}

Segundo Polkowski M, a aplicabilidade clínica dos critérios baseados na presença ou ausência de características EE isoladas é dificultada pela baixa prevalência destas características, tornando-os insensíveis para detecção de malignidade, e pela sobreposição significativa entre LSE benignas e malignas em relação tamanho e aparência EE, limitando a especificidade.⁶ Segundo este autor, as margens tumorais irregulares são encontrados predominantemente em lesões malignas (alta especificidade), mas em apenas uma minoria (baixa sensibilidade). Por outro lado, a maioria dos tumores malignos são maiores do

que 3 cm (sensibilidade elevada), mas, ao mesmo tempo, uma proporção considerável de lesões benignas também excedem esse diâmetro (baixa especificidade).⁶ Em nosso estudo, encontramos, por exemplo, a característica EE de limite irregular em 7/21 GIST, mas também detectada em 2/13 leiomiomas, com sensibilidade de apenas 61,1% e especificidade de 77,7%, VPN de 33,3% e VPP de 93,9% para GIST.

Embora ressecção seja indicada para LSE com critérios EE de malignidade, há pouca informação sobre a evolução natural de lesões de aspecto EE benigno que se originam da muscular própria, e também em relação à utilidade do seguimento destas lesões. Bruno et al estudaram prospectivamente com EE 49 pacientes assintomáticos com LSE hipoecóicas da quarta camada da parede do TGI, com diâmetro <3 cm e margens regulares; durante seguimento médio de 31 meses (+/-20,8 meses), com média de 2 EE por paciente (1 a 5 exames), nenhuma mudança EE foi detectada em 44 pacientes, enquanto em 5 houve um aumento de pelo menos 25% no diâmetro; 4 destas últimas LSE foram removidas (1 paciente recusou ressecção), sendo 3 lesões GIST de baixo risco de malignidade e uma lesão tumor glômico sem aspecto maligno.¹⁶¹ Os autores concluíram que o aumento do tamanho de LSE de aspecto EE benigno não pode ser considerado indicador de malignidade, mas como a maioria destas lesões são GIST, política de vigilância é aconselhável, embora não esteja claro se exames EE periódicos sejam úteis.¹⁶¹ Outro estudo multicêntrico com seguimento EE de 51 pacientes com LSE assintomáticas <3 cm, na segunda ou quarta camada, por período médio de 29,7 meses, encontrou aumento do diâmetro e/ou alteração das características EE em 7/51 (13,7%) dos pacientes, porém com ressecção

cirúrgica apenas em 3 destes 7 casos, sendo 2 GIST.²⁰⁹ Embora o tamanho do tumor se apresente como importante critério para avaliação de malignidade no GIST, e aumento de tamanho significativo durante um período de acompanhamento seja usualmente considerado como sinal de alarme indicando malignidade, diferentes critérios que consideram “aumento de tamanho significativo” de uma LSE são encontrados. Melzer E et al, estudando o curso natural de 25 LSE <4 cm por um período médio de 19 meses, relataram que 24 das 25 lesões (96%) não sofreram modificação no aspecto EE ou tamanho, e em uma lesão se observou evolução com margens irregulares e aspecto heterogêneo, com aumento do tamanho (30 mm para 38 mm); ressecada, revelou GIST de alto risco.²¹⁰ Por outro lado, Lok KH et al estudaram 93 pacientes com LSE na quarta camada gástrica, sendo 41 lesões <3 cm e com estigmas EE benignos; destes, dois pacientes optaram por cirurgia sem seguimento, com diagnóstico patológico de GIST de baixo risco em ambos; 23 pacientes optaram pelo seguimento (EE em 6 meses após o exame índice e então anualmente), por período médio de 17,3 meses (6-42 meses), apenas 3 pacientes (13%) mostraram LSE com aumento de diâmetro considerado significativo pelos autores (>5 mm), sem alteração nas demais características EE; o exame histopatológico da peça cirúrgica destas lesões revelou 2 schwannomas e um GIST de baixo grau.²¹¹ Hata S et al em estudo de 50 LSE gástricas encontrou que houve aumento do tamanho em 28% (n=14) das lesões, sendo que o tempo para dobrar o diâmetro foi de 19,2 meses+- 18,2 meses; as variáveis preditoras do aumento do tamanho da lesão incluíram idade ([OR]=1.12, 95%[CI]=1,03-1,21) e área “não alta” do estômago (OR=5,08, 95%; CI=1,37-18,8).⁵⁰ Destaca-se que na última década vários

sistemas de estratificação de risco de recorrência para GIST localizado ressecado têm sido propostos. Contudo, estudamos as variáveis disponíveis clínicas, endoscópicas e ecoendoscópicas em relação ao seu potencial preditor diagnóstico, e não prognóstico.

Diante do exposto, o achado de uma característica fácil e rapidamente acessada – topografia da LSE -, e que exiba potencial para diferenciar lesão com potencial maligno (GIST) de lesão benigna (leiomioma) de forma segura, representaria uma informação que merece consideração e poderia guiar a conduta nestes casos específicos; neste sentido, nosso estudo mostra que para LSE localizadas na topografia da cárdia deve-se considerar como a possibilidade de lesão benigna, a saber, leiomioma.

Um dado de interesse, e que nos leva à cautela em relação à informação acima, é a possibilidade de comportamento mais agressivo dos GIST localizados no fundo e região da junção esôfago-gástrica(JEG)/cárdia em relação aos outros locais do estômago. Encontrou-se doença progressiva em 36% e 53% dos pacientes com GIST no fundo gástrica e na JEG/cárdia, respectivamente ($p<0,001$).⁷ Em contraste, pacientes com lesão em antro desenvolveram progressão da doença em 8% dos casos. A razão para estas diferenças localização-dependentes não está clara, e uma explicação aventada é variação das características de proliferação de diferentes subtipos de células de Cajal/células tronco de músculo liso presentes nas variadas regiões dos estômago. Mas a avaliação destas diferenças de comportamento apresenta limitações: tumores extensos frequentemente não podem ser precisamente assinalados a uma região particular gástrica, e faltam limites facilmente

identificados. Assim, a localização exata do tumor pode permanecer não corretamente registrada.⁷

Há limitações neste estudo. Primeiro, trata-se de estudo retrospectivo, o que pode gerar um viés na análise dos laudos de exames e histológicos. Para fins de perspectiva, observa-se que a prevalência estimada das LSE no TGI alto em exames endoscópicos de rotina é de 0,36%, portanto um volume de exames considerável é necessário para gerar o tamanho da amostra incluída em um único centro. Dados epidemiológicos estimam a incidência especificamente do GIST em apenas 1 a 2 casos/milhão ao ano, e obtivemos em nossa amostra o diagnóstico de 21 GIST.²⁶⁻²⁹ Este impecilho em relação ao tamanho da amostra é relatado na literatura, reflexo do fato que GIST, leiomiomas e schwannomas permanecem como tumores raros.²¹¹

Segundo, não se utilizou a análise patológica da peça cirúrgica como padrão ouro para diagnóstico da lesão em nosso estudo. Como mencionado previamente, a positividade do CD117 é considerado diagnóstico de GIST no contexto de material obtido por PAAF, com elevada concordância com o espécime cirúrgico, embora a hipotética análise dos espécimes ressecados de todas as LSE poderia contribuir para o aumento da amostragem com eliminação dos casos PAAF-inconclusivos. No entanto, não se cogitou a ressecção de todas as lesões dado seu tamanho e aspecto endoscópico-ecoendoscópico. O seguimento dos pacientes em estudo prospectivo da evolução das LSE poderia fortalecer estes resultados no sentido da avaliação do seu impacto no manejo das lesões. No entanto, não foi objetivo deste estudo avaliar o papel de endoscopias ou EE de vigilância para LSE gástricas, tampouco determinar o comportamento destas lesões ao longo do tempo. O

estudo atual espelha as limitações da prática rotineira da EE no manejo das LSE gástricas. Considerou-se, por princípio, o uso de EE inserida na prática clínica de um hospital terciário de referência, e os resultados podem não ser generalizados para a população em geral. Estudos com população mais abrangente podem contribuir para melhor análise deste aspecto.

A impossibilidade da pesquisa de outros marcadores para identificação de GIST no espécime analisado, por exemplo pesquisa de mutações com ganho-de-função no genes PDGFR α , poderia levar a uma maior positividade do diagnóstico de GIST. No entanto, embora pareça ter importância na patogênese de pequeno número de tumores c-kit negativos, não é específico para GIST e, ao contrário da pesquisa do c-kit, realizada por coloração por imuno-histoquímica para CD117, a pesquisa de PDGFR α requer custosa análise mutacional do DNA que não é amplamente disponível e não é utilizado, até o momento, na rotina clínica-histopatológica. Ainda assim, esta análise de exceção poderia ser indicada para pacientes com tumores de células epitelióides CD117-negativos que *também* são negativos à imuno-histoquímica para leiomioma e schwannoma), ou ainda para os raros casos de GIST familiares.²¹² Além disso, estas mutações tendem a ocorrer mais comumente nas lesões de omento/mesentério.³⁴ Ainda assim, a positividade para PDGFR α no GIST varia largamente entre os estudos (6 a 90%) e pode ocorrer em aproximadamente 25% dos leiomiomas, schwannomas, fibromatoses e sarcomas.¹⁴⁹ Todas as amostras de lesões mesenquimais deste estudo foram submetidas à coloração para CD-117 por meio de emblocado, que é o padrão para diagnóstico de GIST. A contribuição do anticorpo descoberto no GIST1 (DOG1) para o diagnóstico do GIST independentemente da expressão do c-kit

foi alvo de estudo recente; dos 6 de 33 casos de GIST c-kit negativos, apenas 2 tiveram positividade para DOG1, o restante (4 casos) foram duplamente negativos.²¹³ Embora a pesquisa de DOG1 não seja recomendada para tumores c-kit positivos, diretrizes americanas de tratamento do GIST indicam que o DOG1 pode ser usado em casos nos quais um diagnóstico de GIST não pode ser confirmado unicamente pelo status KIT.⁸⁹

Assim, para a amostra deste estudo podemos afirmar que a análise de características clínicas, topográficas e ecoendoscópicas auxilia a discriminação da natureza histológica da LSE gástrica, destacando-se a determinação da topografia, tamanho e localização parietal ecoendoscópica da lesão como as variáveis de melhor desempenho diagnóstico.

CONCLUSÕES

1. O Leiomioma ocorre com menor probabilidade em mulheres.
2. Quanto maior a idade do paciente, maior a chance de GIST e quanto menor a idade do paciente, maior a chance de pâncreas ectópico.
3. Existe associação entre a localização da lesão subepitelial gástrica na topografia da cárdia e os diagnósticos de leiomioma e GIST, com comportamento inverso, sendo o leiomioma o diagnóstico mais provável nesta situação.
4. Para lesões menores de 20mm, é menor a probabilidade de GIST
5. As características ecoendoscópicas associadas a GIST foram borda externa irregular, presença de fluxo ao *Doppler* e localização na 4ª. camada parietal ecoendoscópica.
6. A característica ecoendoscópica associada a pâncreas ectópico foi aspecto heterogêneo.
7. A característica ecoendoscópica associada a leiomioma foi localização na 4ª. camada parietal ecoendoscópica.
8. O modelo logístico de regressão múltipla indica que lesão localizada na cárdia, fora da 4a. camada parietal ecoendoscópica, de até 20mm não é GIST.

Anexo A

Tabela 1 - Características das lesões subepiteliais à endoscopia e ecoendoscopia (7,5MHz)

Diagnóstico	Aspecto endoscópico	Camada EE de origem	Aspecto EE típico
GIST	Sem características específicas; ulceração se maligno.	4 ^a . ou 3 ^a . (raramente 2 ^a .)	Hipoecóica, sinais de suspeição de malignidade: margens irregulares, espaços císticos, focos hiperecóticos, heterogêneo, >3cm, linfonodos adjacentes.
Leiomioma	Sem características específicas	4 ^a . (raramente 2 ^a)	Hipoecóica, bem circunscrita.
Lipoma	Amarelada, sinal do travesseiro, geralmente isolado.	3 ^a .	Intensamente hiperecóica, homogênea, margens suaves, pode ser polipóide.

Continua...

Diagnóstico	Aspecto endoscópico	Camada EE de origem	Aspecto EE típico
Varizes	Coloração azulada, tortuosa, facilmente compressível.	3ª.	Anecóica (se ausência de trombose), serpiginosa, Doppler positivo.
Schwannoma	Sem características específicas.	4ª.	Hipoecóica.
Tumor de células granulares	Sem características específicas; maioria pequena (<4cm) e solitária.	2ª. ou 3ª.	Hipoecóica, ecotextura heterogênea.
Pólipo fibróide inflamatório	Elevação polipóide séssil/semipediculada, solitário, macio, ulceração/exsudato esbranquiçado; em antro/pré-pilórico.	2ª. e/ou 3ª. Mantém 4ª. camada intacta.	Hipo (mais comum) a hiperecóica, margem indistinta, aparência homogênea.

Continua...

Diagnóstico	Aspecto endoscópico	Camada EE de origem	Aspecto EE típico
Cisto de duplicação	Aparência regular e limites suaves, discretamente translúcida, compressível.	Qualquer ou extramural	Anecóico, parede do cisto com 3-5 camadas, arredondado ou oval, sinal de Doppler ausente.
Linfangioma	Elevação cisto-símile, facilmente compressível, mais comum no intestino.	3ª.	Anecóica com septo interno.
Pâncreas ectópico	90% com superfície umbilicada correspondendo a um ducto de drenagem, >90% localizada no antro.	2ª./ 3ª.(mais comum) ou 4ª.	Hipoecóica ou ecogenicidade “mista” (heterogêneo = tecido acinar; anecóica = estrutura ductal), margem indistinta; estruturas císticas/ tubuliformes dentro da lesão em um 1/3 dos casos). <i>Contiinua...</i>

Diagnóstico	Aspecto endoscópico	Camada EE de origem	Aspecto EE típico
Hiperplasia de glândulas de Brunner	Bulbo duodenal, geralmente única.	2ª. e 3ª.	Hiperecótica, área anecótica devido ao ducto; margem suave.
Carcinóide	Sem características específicas; pode ser de aspecto amarelado, quando gástricos frequentemente múltiplos, quando retais ou duodenais, solitários.	2ª. ou 3ª.	Levemente hipoecótico ou isoecótico, homogêneo, arredondado ou ovalado, margem suave.
Linfoma	Sem características específicas.	2ª., 3ª. ou 4ª.	Hipoecótico
Metástase	Sem características específicas.	Qualquer ou todas	Hipoecótico, massa heterogênea.

Continua...

Conclusão

Anexo A

Diagnóstico	Aspecto endoscópico	Camada EE de origem	Aspecto EE típico
Tumor glômico	Sem características específicas, maioria no antro	3ª. << 4ª.	Hipo- ou hiperecogênico; mais da metade tem pontos hiperecóticos internos, que correspondem a calcificações; Doppler mostra sinal vascular proeminente consistente com a natureza hipervascular do tumor.

LSE: lesão subepitelial

GIST: gastrointestinal stromal tumor

EE: ecoendoscopia/ecoendoscópica

Anexo B

Tabela 4 - Diagnóstico diferencial das LSE pela análise imuno-histoquímica

NEOPLASIA	ARQUITETURA TÍPICA	CARACTERÍSTICAS NUCLEARES	IMUNO- HISTOQUÍMICA
GIST	População celular fusiforme ou epitelióide	Atipia nuclear discreta a moderada	CD117 + S-100 – CD34 + Desmina- CD31- Actina +/-
Leiomioma	Agrupamentos e fascículos lembrando músculo uterino	Núcleos levemente baciliformes	CD117 – Actina + CD34- Desmina +
Schwannoma	Menor celularidade que GIST; sem figuras mitóticas. Corpos de Verocay ocasionalmente presentes; áreas Antoni A e B	Núcleos de demarcados Núcleos ondulados	S-110 + CD117 – CD34 -
Tumor Desmóide	Hipocelular Pode agregados linfóides	Células fusiformes	CD117 +/- CD34 -
Carcinoma KIT+	Padrões específicos de crescimento para carcinoma adenoide cístico, carcinoma de células de Merkel, seminoma.	Variável	CD117 + Queratina AE1,3 + Oct3/4+ (Seminoma) S-100+ (Ca adenoide cístico) <i>Continua...</i>

Conclusão

Anexo B

NEOPLASIA	ARQUITETURA TÍPICA	CARACTERÍSTICAS NUCLEARES	IMUNO- HISTOQUÍMICA
Tumor solitário fibroso	Padrão de crescimento errático; padrão Hemangiopericito- matoso; áreas hipocelulares.	Núcleos discretamente fusiformes	CD117– CD34 +
Pólipo fibróide inflamatório	Nódulos bem circunscritos; células epitelióides desagregadas com intenso infiltrado eosinofílico. Alta vascularização.	Núcleos discretamente fusiformes	CD117 +/-
Melanoma	Padrão de proliferação mais aleatório que GIST; maior celularidade e marcada variação do tamanho celular.	Atipia nuclear mais intensa que os GIST	S-100+ Melan A + CD117 +/- CD34 -

GIST: Gastrointestinal stromal tumor

Anexo B1

Critérios NIH-Fletcher para avaliar risco do GIST

Categoria de risco	Tamanho tumor primário (cm)	Índice mitótico (por 50 CGA)*
Muito baixo	<2	<5
Baixo	2-5	<5
Intermediário	<5	6-10
	5-10	<5
Alto	>5	>5
	>10	Qualquer
	Qualquer	>10

*O índice mitótico deve ser padronizado baseado na área de superfície examinada e medida na área mais proliferativa do tumor.

NIH: national institutes of health

GIST: gastrointestinal stromal tumor

CGA: campos de grande aumento

ANEXO C

Neste anexo encontram-se as tabelas de contingências com as informações referentes aos diagnósticos leiomioma, pâncreas ectópico, GIST e lipoma em relação ao gênero; para os demais, amostra insuficiente. Este mesmo anexo contém os resultados dos testes qui-quadrado confirmando a associação desta variável somente com o diagnóstico Leiomioma com nível descritivo (p -valor) igual a 0,023.

GIST e Gênero

Crosstab

			Gênero		Total
			1 masc	2 fem	
GIST	0	Count	19	15	34
		% within GIST	54,5%	45,5%	100,0%
		% within Gênero	69,2%	53,6%	61,1%
		% of Total	33,3%	27,8%	61,1%
	1	Count	8	13	21
		% within GIST	38,1%	61,9%	100,0%
		% within Gênero	30,8%	46,4%	38,9%
		% of Total	14,8%	24,1%	38,9%
Total	Count		27	28	55
	% within GIST		48,1%	51,9%	100,0%
	% within Gênero		100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total		48,1%	51,9%	100,0%

Chi-Square Tests^a

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,391 ^a	1	,238	,275	,184	
Continuity Correction ^b	,810	1	,368			
Likelihood Ratio	1,401	1	,237	,275	,184	
Fisher's Exact Test				,275	,184	
Linear-by-Linear Association	1,365 ^c	1	,243	,275	,184	
N of Valid Cases	54					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,11.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,168.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

Leiomioma e Gênero

Crosstab

			Gênero		Total
			1	2	
Leiomioma	0	Count	17	25	42
		% within Leiomioma	40,5%	59,5%	100,0%
		% within Gênero	63,0%	89,3%	76,4%
		% of Total	30,9%	45,5%	76,4%
	1	Count	10	3	13
		% within Leiomioma	76,9%	23,1%	100,0%
		% within Gênero	37,0%	10,7%	23,6%
		% of Total	18,2%	5,5%	23,6%
Total		Count	27	28	55
		% within Leiomioma	49,1%	50,9%	100,0%
		% within Gênero	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	49,1%	50,9%	100,0%

Chi-Square Tests^a

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5,277 ^a	1	,022	,029	,023	
Continuity Correction ^b	3,919	1	,048			
Likelihood Ratio	5,491	1	,019	,029	,023	
Fisher's Exact Test				,029	,023	
Linear-by-Linear Association	5,181 ^c	1	,023	,029	,023	
N of Valid Cases	55					,019

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,38.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -2,276.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

Pâncreas ectópico e Gênero

Crosstab

			Gênero		Total
			1	2	
Pect	0	Count	24	19	43
		% within Pect	55,8%	44,2%	100,0%
		% within Gênero	88,9%	67,9%	78,2%
		% of Total	43,6%	34,5%	78,2%
	1	Count	3	9	12
		% within Pect	25,0%	75,0%	100,0%
		% within Gênero	11,1%	32,1%	21,8%
		% of Total	5,5%	16,4%	21,8%
Total		Count	27	28	55
		% within Pect	49,1%	50,9%	100,0%
		% within Gênero	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	49,1%	50,9%	100,0%

Chi-Square Tests^a

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	3,564 ^a	1	,059	,101	,058	,046
Continuity Correction ^b	2,438	1	,118			
Likelihood Ratio	3,704	1	,054	,101	,058	
Fisher's Exact Test				,101	,058	
Linear-by-Linear Association	3,500 ^c	1	,061	,101	,058	
N of Valid Cases	55					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,89.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,871.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

Lipoma e Gênero

Crosstab

			Gênero		Total
			1	2	
Lipoma	0	Count	23	27	50
		% within Lipoma	46,0%	54,0%	100,0%
		% within Gênero	85,2%	96,4%	90,9%
		% of Total	41,8%	49,1%	90,9%
	1	Count	4	1	5
		% within Lipoma	80,0%	20,0%	100,0%
		% within Gênero	14,8%	3,6%	9,1%
		% of Total	7,3%	1,8%	9,1%
Total	Count	27	28	55	
	% within Lipoma	49,1%	50,9%	100,0%	
	% within Gênero	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	49,1%	50,9%	100,0%	

Chi-Square Tests^a

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,103 ^a	1	,147	,193	,164	
Continuity Correction ^b	,962	1	,327			
Likelihood Ratio	2,230	1	,135	,193	,164	
Fisher's Exact Test				,193	,164	
Linear-by-Linear	2,064 ^c	1	,151	,193	,164	
Association						
N of Valid Cases	55					,141

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,45.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -1,437.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

ANEXO C2 - Modelo Logístico e Gênero

Leiomioma =0 e Gênero

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	0.5306	0.3985	1.331	0.1830
Sexo	1.5896	0.7295	2.179	0.0293
Desvio	54.662	53	gl	53
AIC	58.662			

P(M) =89.26%
P(H)=63%
RC=4.9
IC(Sexo; 95%) = [3.47, 15.97]
IC(RC; 95%) = [0.9, 1.11]

Leiomioma =1 e Gênero

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	2.1203	0.6110	3.470	0.00052
Sexo	- 1.5896	0.7295	- 2.179	0.02932
AIC: 58.662				
Desvio		54.662	gl	53

P(M)=10%
P(H)=37%
RC= 0.20
IC(Sexo; 95%) = [-1.23, 1.63]
IC(RC; 95%) = [0.063, 1.11]

Leiomioma0=1 versus Gênero0=1

Leiomiomamod * Sexo Crosstabulation				
Count				
		Sexo, cod		Total
		0	1	
Leiomioma 0		10	3	13
mod 1		17	25	42
Total		27	28	55
Sensibilidade=	0,892857	VPP =	0,595238	
Especificidade=	0,37037	VPN=	0,769231	

ANEXO D

Modelos de Regressão Simples Diagnósticos vs idade

Modelo 5: Gist versus idade

glm(formula = dados\$GIST ~ dados\$IdadeC., family = binomial)

Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)		RC =8.9
(Intercept)	-1.4271	0.4546	-3.139	0.00169 **	IC(RC)=[7.66, 10.2]
dados\$IdadeC.	2.1893	0.6451	3.394	0.00069 ***	P(Gist=1 idade<57)=19.35%
AIC: 61.984					P(Gist=1 idade>57)=68.18%

Modelo 2: Pect versus Idade

glm(formula = dados\$Pect ~ dados\$IdadePectmod, family = binomial)

Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)		RC=3.646
(Intercept)	-1.7636	0.4419	-3.991	6.57e-05 ***	IC(RC) =[2.23,5.06]
dados\$IdadePectmod	1.2936	0.7213	1.793	0.0729 .	
Residual deviance: 51.461 on 52 degrees of freedom					P(Pect=1 idade<44)=38.46
AIC: 55.461					P(Pect=1 idade>0)=14.63

As probabilidade para os Diagnóstico=0 com a presença ou ausência do fator idade ou dimensão são complementares aquelas apresentadas anteriormente para os modelos

ANEXO E1

Valores tabulados da variável idade vs GIST da curva ROC segundo sensibilidade e especificidade e suas coordenadas.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s):Idade

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,795	,066	,000	,665	,925

The test result variable(s): Idade has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Corte 57.5 anos

alta sensib e baixa especif

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):Idade

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity	Critério 1	Critério 2	Diferença
22,00	1,000	1,000		1,41421356	0,58
			2,000	2	6
24,00	1,000	,969		1,39229183	0,57
			1,969	8	6
27,50	1,000	,906			0,55
			1,906	1,34955143	7
30,50	,952	,906		1,31465529	0,54
			1,859	4	4
31,50	,952	,844		1,27237712	0,52
			1,796	2	4
33,00	,952	,813		1,25187288	0,51
			1,765	8	3
35,00	,952	,781		1,23182021	0,50
			1,734	5	2
37,00	,952	,750			0,49
			1,702	1,21224151	0
38,50	,905	,719		1,15550667	0,46
			1,624	1	8
40,50	,905	,688		1,13633197	0,45
			1,592	4	6
42,50	,905	,656		1,11770218	0,44
			1,561	2	3
43,50	,857	,656		1,07951745	0,43
			1,513	7	4
44,50	,857	,594		1,04270462	0,40
			1,451	7	8
46,00	,857	,531		1,00842473	0,38
			1,388	2	0

Conclusão ANEXO E1

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity	Critério 1	Critério 2	Diferença
48,50	,857	,500	1,357	0,992317428	0,365
50,50	,857	,469	1,326	0,976944441	0,349
51,50	,857	,406	1,263	0,948542535	0,315
52,50	,810	,406	1,216	0,905741608	0,310
53,50	,714	,406	1,121	0,821731796	0,299
54,50	,714	,375	1,089	0,806739786	0,283
55,50	,714	,313	1,027	0,779653982	0,247
56,50	,714	,250	0,964	0,756772146	0,208
57,50	,714	,219	0,933	0,747031226	0,186
58,50	,667	,188	0,854	0,692532089	0,162
59,50	,667	,156	0,823	0,684732435	0,138
60,50	,571	,125	0,696	0,584940691	0,111
61,50	,571	,094	0,665	0,579067936	0,086
62,50	,524	,094	0,618	0,532132953	0,085
63,50	,476	,094	0,570	0,485331265	0,085
64,50	,429	,063	0,491	0,433104744	0,058
67,00	,381	,000	0,381	0,380952381	0,000
71,50	,238	,000	0,238	0,238095238	0,000
75,50	,143	,000	0,143	0,142857143	0,000
80,00	,095	,000	0,095	0,095238095	0,000
85,00	,048	,000	0,048	0,047619048	0,000
88,00	,000	,000	0,000	0	0

The test result variable(s): Idade has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

ANEXO E2

Valores tabulados da variável idade vs Pâncreas ectópico da curva ROC segundo sensibilidade e especificidade e suas coordenadas.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s):Idade

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,262	,084	,016	,097	,428

The test result variable(s): Idade has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

Critério 1: Soma entre a sensibilidade e especificidade; Critério 2: A raiz quadrada da soma da sensibilidade ao quadrado mais a especificidade ao quadrado

Corte 44.5 anos

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):Idade

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity	Critério 1	Critério 2	Diferença
22,00	1,000	1,000			0,58
24,00	1,000	,977	2,000	1,414213562	6
27,50	,818	,977	1,977	1,397865947	9
30,50	,818	,953	1,795	1,274147045	1
31,50	,636	,953	1,772	1,256408199	5
33,00	,636	,930	1,590	1,146341465	4
35,00	,636	,907	1,567	1,127071999	0
37,00	,545	,907	1,543	1,107955546	5
38,50	,545	,860	1,452	1,058360749	4
			1,406	1,018784019	7

Conclusão ANEXO E2

40,50	,545	,837	1,383	0,999219734	0,383
42,50	,545	,814	1,359	0,97981679	0,380
43,50	,545	,791	1,336	0,960584964	0,376
44,50	,545	,744	1,290	0,922677372	0,367
46,00	,364	,744	1,108	0,828277898	0,280
48,00	,364	,721	1,085	0,80744771	0,277
49,50	,364	,698	1,061	0,786753455	0,275
50,50	,273	,698	0,970	0,749085949	0,221
51,50	,273	,651	0,924	0,705969649	0,218
52,50	,273	,628	0,901	0,684578218	0,216
53,50	,273	,581	0,854	0,642184333	0,212
54,50	,182	,581	0,763	0,60916205	0,154
55,50	,182	,535	0,717	0,5649411	0,152
56,50	,182	,488	0,670	0,521119135	0,149
57,50	,182	,465	0,647	0,499390633	0,148
58,50	,182	,419	0,600	0,456385479	0,144
59,50	,182	,395	0,577	0,435153484	0,142
60,50	,091	,349	0,440	0,360488365	0,079
61,50	,091	,326	0,416	0,338035069	0,078
62,50	,091	,302	0,393	0,315697989	0,078
63,50	,091	,279	0,370	0,293503659	0,076
64,50	,091	,233	0,323	0,249695316	0,074
67,00	,000	,186	0,186	0,186046512	0,000
71,50	,000	,116	0,116	0,11627907	0,000
75,50	,000	,070	0,070	0,069767442	0,000
80,00	,000	,047	0,047	0,046511628	0,000
85,00	,000	,023	0,023	0,023255814	0,000
88,00	,000	,000	0,000	0	0,000

ANEXO F

GIST e Localização Cárdia

Crosstab

			Localização - Cárdia		Total
			0	1	
Gist	0	Count	23	11	34
		% within GistNeo	69,7%	30,3%	100,0%
		% within Localização - Cárdia	52,3%	100,0%	61,10%
		% of Total	42,6%	18,5%	61,1%
	1	Count	21	0	21
		% within GistNeo	100,0%	,0%	100,0%
		% within Localização - Cárdia	47,7%	,0%	38,9%
		% of Total	38,9%	,0%	38,9%
Total		Count	44	11	55
		% within GistNeo	81,5%	18,5%	100,0%
		% within Localização - Cárdia	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	81,5%	18,5%	100,0%

Chi-Square Tests^d

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,810 ^a	1	,005	,009	,004
Continuity Correction ^b	5,931	1	,015		
Likelihood Ratio	11,265	1	,001	,004	,004
Fisher's Exact Test				,004	,004
Linear-by-Linear Association	7,665 ^c	1	,006	,009	,004
N of Valid Cases	54				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,89. b. Computed only for a 2x2 table.

O Teste qui-quadrado com nível descritivo (p -valor) igual a 0,004 confirma a associação (inversa) entre este diagnóstico e a localização.

ANEXO G

Leiomioma e Localização cárdia

Crosstab

			Localização - Cárdia		Total
			0	1	
Leiomioma	0	Count	42	0	42
		% within Leiomioma	100,0%	,0%	100,0%
		% within Localização - Cárdia	95,5%	,0%	76,4%
		% of Total	76,4%	,0%	76,4%
	1	Count	2	11	13
		% within Leiomioma	15,4%	84,6%	100,0%
		% within Localização - Cárdia	4,5%	100,0%	23,6%
		% of Total	3,6%	20,0%	23,6%
Total		Count	44	11	55
		% within Leiomioma	80,0%	20,0%	100,0%
		% within Localização - Cárdia	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	80,0%	20,0%	100,0%

Chi-Square Tests^d

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	44,423 ^a	1	,000	,000	,000
Continuity Correction ^b	39,292	1	,000		
Likelihood Ratio	43,882	1	,000	,000	,000
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	43,615 ^c	1	,000	,000	,000
N of Valid Cases	55				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,60. b. Computed only for a 2x2 table.

O Teste qui-quadrado com nível descritivo (p-valor) igual a $6,5 \times 10^{-10}$ confirma a associação entre este diagnóstico e a localização.

ANEXO H

Pâncreas ectópico e Localização

Crosstab

			Localização - Córdia		Total
			0	1	
Pect	0	Count	32	11	43
		% within Pect	74,4%	25,6%	100,0%
		% within Localização - Córdia	72,7%	100,0%	78,2%
		% of Total	58,2%	20,0%	78,2%
	1	Count	12	0	12
		% within Pect	100,0%	,0%	100,0%
		% within Localização - Córdia	27,3%	,0%	21,8%
		% of Total	21,8%	,0%	21,8%
Total		Count	44	11	55
		% within Pect	80,0%	20,0%	100,0%
		% within Localização - Córdia	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	80,0%	20,0%	100,0%

Chi-Square Tests^d

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,837 ^a	1	,050	,097	,048
Continuity	2,405	1	,121		
Likelihood	6,142	1	,013	,056	,048
Fisher's Exact				,097	,048
Linear-by-Linear	3,767 ^c	1	,052	,097	,048
N of Valid	55				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,40. b. Computed only for a 2x2 table.

O Teste qui-quadrado com nível descritivo (p -valor) igual a 0,04 indica a associação (inversa) entre este diagnóstico e a localização córdia.

ANEXO I – Modelo Logístico Simples e Localização

Gist=0 e Localização

Parâmetros	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	0.08895	0.30181	0.295	0.7682
Localização.	2.95557	1.54785	1.909	0.0562
Desvio	61.84		gl	53
AIC	65.84			

P(cardia =0) = 52.22%
P(cardia =1) = 95.45%
RC = 19.21
IC(LOC, 95%) = [16.18, 22.25]
IC=(RC, 95%)=[0.94 ;399.16]

Gist=1 e Localização

Parâmetros	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	-0.08895	0.30181	-0.295	0.7682
Localização.	-2.95557	1.54785	-1.909	0.0562
Desvio	61.84		gl	53
AIC	65.84			

P(cardia =0) = 47.8%
P(cardia =1) = 4.5%
RC = 0.052
IC(LOC, 95%) = [-2.98, 3.086]
IC=(RC, 95%)=[0.0025 ; 1.0814]

Leiomioma =0 e Localização

Parâmetros	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	2.8332	0.6581	4.305	1.67e-05
Localização.	-5.9687	1.6462	-3.626	0.000288
Desvio	17.285		gl	53
AIC	21.3			

P(cardia =0) = 94.44%
P(cardia =1) = 4.17%
RC = 0.0025 (1/0)
IC(LOC, 95%) = [-3.22, 3.23]
IC=(RC, 95%)=[0.0001 ; 0.064]

Leiomioma =1 e Localização

Parâmetros	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	2.8332	0.6581	4.305	1.67e-05
Localização.	5.9687	1.6462	3.626	0.000288
Desvio	17.285		gl	53
AIC	21.3			

P(cardia =0) = 5.56%
P(cardia =1) = 95.83% Prevê
RC = 390 (0/1)
IC(LOC, 95%) = [387, 394]
IC=(RC, 95%)=[15.52 ; 9850]

Pect=0 e Localização

Parâmetros	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	0.9555	0.3366	2.839	0.00453
Localização	2.1800	1.5460	1.410	0.15850
Desvio	52.50		gl	53
AIC	56.50			

P(cardia =0) = 72.22%
P(cardia =1) = 95.83% Prevê
RC = 8.85(1/0)
não significativo a 5%
IC(LOC, 95%) = [5.82, 11.9]

Pect=1 e Localização

Parâmetros	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	0.9555	0.3366	2.839	0.00453
Localização	-2.1800	1.5460	1.410	0.15850
Desvio	52.50		gl	53
AIC	56.50			

P(cardia =0) = 27.78%
P(cardia =1) = 4.17% Afastar
RC = 0.11(1/0)
não significativo 5%
IC(LOC, 95%) = [-2.92, 3.14]

ANEXO J - Valores tabulados da curva ROC pela variável dimensão vs diagnósticos segundo sensibilidade e especificidade e suas coordenadas.

ROC Dimensões BY GIST

Area Under the Curve

Test Result Variable(s):Dimensões

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,788	,064	,001	,662	,913

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):Dimensões

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity	Critério 1	Critério 2	Diferença
6,00	1,000	1,000	2,000	1,414213562	0,586
7,50	1,000	,969	1,969	1,3922691838	0,576
8,25	1,000	,875	1,875	1,32877568227	0,546
9,25	1,000	,844	1,844	1,30844401338	0,535
10,50	1,000	,813	1,813	1,28841370508	0,524
11,50	1,000	,688	1,688	1,2135883049	0,474
12,50	,947	,625	1,572	1,134958997	0,437
13,50	,895	,563	1,457	1,05686341	0,400
14,50	,895	,531	1,426	1,040567431	0,385
15,50	,842	,438	1,280	0,948971825	0,331
16,50	,842	,406	1,248	0,934976116	0,313
18,00	,789	,344	1,133	0,861064899	0,272
21,00	,737	,281	1,018	0,788693762	0,229
24,00	,684	,219	0,903	0,718328342	0,185
25,50	,579	,219	0,798	0,618895482	0,179
26,50	,579	,188	0,766	0,6085	0,15

Continuação Anexo J

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity			
27,50	,579	,156	0,735	0,5996	0,136
28,50	,526	,125	0,651	0,5409	0,110
30,00	,474	,125	0,599	0,4898	0,109
31,50	,421	,125	0,546	0,4392	0,107
32,50	,421	,094	0,546	0,4313	0,083
33,50	,368	,094	0,462	0,3801	0,082
35,50	,316	,094	0,410	0,3294	0,080
37,50	,263	,094	0,357	0,2793	0,078
38,50	,211	,094	0,304	0,2304	0,074
42,00	,211	,063	0,273	0,2196	0,053
47,00	,158	,063	0,220	0,1698	0,051
49,50	,158	,031	0,189	0,1609	0,028
51,00	,105	,031	0,137	0,1098	0,027
53,50	,053	,031	0,084	0,0612	0,023
77,50	,000	,031	0,031	0,0312	0,005
101,00	,000	,000	0,000	0	0

The test result variable(s): Dimensões has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

Continuação Anexo J

ROC Dimensões BY Pect (1)

Area Under the Curve

Test Result Variable(s):Dimensões

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,139	,050	,000	,041	,236

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):Dimensões

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity	Critério 1	Critério 2	Diferença
6,00	1,000	1,000	2,000	1,4142	0,586
7,50	,917	1,000	1,917	1,3565	0,560
8,25	,917	,925	1,842	1,3022	0,539
9,25	,833	,925	1,758	1,2450	0,513
10,50	,750	,925	1,675	1,1908	0,484
11,50	,500	,900	1,400	1,0295	0,370
12,50	,417	,850	1,267	0,9466	0,320
13,50	,333	,800	1,133	0,8666	0,267
14,50	,250	,800	1,050	0,8381	0,212
15,50	,083	,750	0,833	0,7546	0,079
16,50	,083	,725	0,808	0,7297	0,079
18,00	,000	,675	0,675	0,73557	0,000
21,00	,000	,575	0,575	0,675	0,000
24,00	,000	,500	0,500	0,575	0,000
25,50	,000	,450	0,500	0,5	0,000
			50	0,45	0

Conclusão Anexo J

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity			
26,50	,000	,425	0,425	0,00	0
27,50	,000	,400	0,400	0,00	0
28,50	,000	,350	0,350	0,00	0
30,00	,000	,325	0,325	0,00	0
31,50	,000	,300	0,300	0,00	0
32,50	,000	,275	0,275	0,00	0
33,50	,000	,250	0,250	0,00	0
35,50	,000	,225	0,225	0,00	0
37,50	,000	,200	0,200	0,00	0
38,50	,000	,175	0,175	0,00	0
42,00	,000	,150	0,150	0,00	0
47,00	,000	,125	0,125	0,00	0
49,50	,000	,100	0,100	0,00	0
51,00	,000	,075	0,075	0,00	0
53,50	,000	,050	0,050	0,00	0
77,50	,000	,025	0,025	0,00	0
101,00	,000	,000	0,000	0,00	0

The test result variable(s): Dimensões has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

Anexo K - Modelo Logístico de Regressão Simples Diagnósticos vs dimensão

Modelo 6: Gist versus Dim >21

glm(formula = dados\$GIST ~ dados\$GistDim, family = binomial)					RC=7.15
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	IC(RC)=[5.88, 8.43]
(Intercept)	-1.5261	0.4934	-3.093	0.00198 **	
dados\$GistDim	1.9679	0.6527	3.015	0.00257 **	
Residual deviance: 57.065 on 49 degrees of freedom					P(Gist=1 Dim>21)=60%
AIC: 61.065					P(Gist=1 Dim<21)=17.85%

Modelo 4: Pect versus Dimensão modificada

glm(formula = dados\$Pect ~ dados\$Pect_dim1, family = binomial)					RC =0.03
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)	IC(RC)=[0, 2]
(Intercept)	-0.09531	0.43693	0.218	0.82732	
dados\$Pect_dim1	3.49651	1.10645	-3.160	0.00158 **	
Residual deviance: 37.900 on 50 degrees of freedom					P(Pect=1 dim>15)=3%
AIC: 41.9					P(Pect=1 dim<15)=52.38%

As probabilidade para os Diagnóstico=0 com a presença ou ausência do fator idade ou dimensão são complementares aquelas apresentadas anteriormente para os modelos

Inicialmente realizamos o teste Mann Whitney para verificar se a variável dimensão difere em relação aos grupos (0 ou 1) em que os diagnósticos GIST, Leiomioma, Pâncreas ectópico (Pect) e Lipoma foram classificados. O teste Mann Whitney confirma a diferença entre os grupos de diagnósticos GIST=0 e GIST=1 com p -valor =0,001, Pect =0 e Pect=1 com p -valor= 0,000016. É importante enfatizar que nos grupos Pect=1 e Lipoma=1 observamos em média (12mm) dimensões das lesões bem menores comparado aos grupos Pect=0 e Lipoma=0 (cujas médias são 27mm e 24,95mm, respectivamente). Para os demais diagnósticos observamos o contrário. Os níveis descritivos obtidos após a categorização descrita no Método foram 0,005 e 0,005 referentes aos diagnósticos Pâncreas ectópico e GIST respectivamente, confirmando a associação aplicando o teste qui-quadrado/Fisher Exato.

ANEXO L – Características ecoendoscópicas e diagnósticos

Os resultados obtidos do teste Kappa confirmaram a associação apenas entre o diagnóstico GIST e a característica ecoendoscópica Limite Irregular (LI) e tendência à associação (significância próxima de 5%) da característica Doppler Presente (DP); e associação do diagnóstico Pect e Aspecto Heterogêneo (AH). O teste de associação qui-quadrado/Fisher Exato também foi aplicado para efeito comparativo sendo obtidos os mesmos resultados.

GIST e Limite Irregular

			Limite irregular		Total
			0	1	
Gist	0	Count	32	2	34
		Expected Count	27,6	5,4	33,0
		% within Gist	93,9%	6,1%	100,0%
		% within Limite irregular	67,4%	22,2%	60,0%
	1	Count	14	7	21
		Expected Count	18,4	3,6	22,0
		% within Gist	68,2%	31,8%	100,0%
		% within Limite irregular	32,6%	77,8%	40,0%
Total	Count	46	9	55	
	Expected Count	46,0	9,0	55,0	
	% within Gist	83,6%	16,4%	100,0%	
	% within Limite irregular	100,0%	100,0%	100,0%	

Continuação Anexo L

Chi-Square Tests^d

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,399 ^a	1	,011	,022	,016	,014
Continuity Correction ^b	4,655	1	,031			
Likelihood Ratio	6,410	1	,011	,022	,016	
Fisher's Exact Test				,022	,016	
Linear-by-Linear Association	6,283 ^c	1	,012	,022	,016	
N of Valid Cases	55					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,60.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 2,507.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

GIST e Doppler presente (DP)

			DP		Total
			0	1	
GIST	0	Count	9	1	10
		% within GIST	90,0%	10,0%	100,0%
		% within DP	64,3%	16,7%	50,0%
		% of Total	45,0%	5,0%	50,0%
	1	Count	5	5	10
		% within GIST	50,0%	50,0%	100,0%
		% within DP	35,7%	83,3%	50,0%
		% of Total	25,0%	25,0%	50,0%
Total	Count		14	6	20
	% within GIST		70,0%	30,0%	100,0%
	% within DP		100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total		70,0%	30,0%	100,0%

Pâncreas ectópico e Aspecto Heterogêneo (AH)

Chi-Square Tests^d

		Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square		3,810 ^a	1	,051	,141	,070	
Continuity Correction ^b		2,143	1	,143			
Likelihood Ratio		4,070	1	,044	,141	,070	
Fisher's Exact Test					,141	,070	
Linear-by-Linear Association		3,619 ^c	1	,057	,141	,070	,065
N of Valid Cases		20					

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 1,902.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

			Aspecto Heterogêneo		Total
			0	1	
Pect	0	Count	23	20	43
		Expected Count	19,5	23,5	43,0
		% within Pect	53,5%	46,5%	100,0%
		% within AH	92,0%	66,7%	78,2%
	1	Count	2	10	12
		Expected Count	5,5	6,5	12,0
		% within Pect	16,7%	83,3%	100,0%
		% within AH	8,0%	33,3%	21,8%
Total		Count	25	30	55
		Expected Count	25,0	30,0	55,0
		% within Pect	45,5%	54,5%	100,0%
		% within AH	100,0%	100,0%	100,0%

Continuação Anexo L

Chi-Square Tests^d

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	5,130 ^a	1	,024	,046	,024	,021
Continuity Correction ^b	3,753	1	,053			
Likelihood Ratio	5,576	1	,018	,027	,024	
Fisher's Exact Test				,046	,024	
Linear-by-Linear Association	5,037 ^c	1	,025	,046	,024	
N of Valid Cases	55					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,45.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 2,244.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

ANEXO L1 - Modelo Logístico e Características ecoendoscópicas

Aplicando o modelo logístico encontramos os seguintes resultados:

- Se $GIST=0$, tem-se $ODDS = 0,11$ caracterizando a chance de $DP=1$ com probabilidade de 16,67% do que $DP=0$ com probabilidade igual 64,28%
- Para $GIST=1$, tem-se $ODDS = 9$ caracterizando a chance de $DP=1$ com probabilidade de 83,33% do que $DP=0$ com probabilidade igual 35,71%
- $GIST=0$, tem-se $ODDS = 0,13$ representando a chance de $LI=1$ com probabilidade de 22,22% do que $LI=0$ com probabilidade igual 68,89%
- $GIST=1$, tem-se $ODDS = 7,75$ representando a chance $LI=1$ com probabilidade de 77,78% do que $LI=0$ com probabilidade igual 31,11%
- $Pect=0$, o $ODDS = 0,017$ representa a chance da $AH=1$ com probabilidade de 66.67% do que $AH=0$ com probabilidade igual 66,67%
- $Pect=1$, o $ODDS = 5,75$ representa a chance de $AH=1$ com probabilidade de 33,3% do que $AH = 0$ com probabilidade igual 33%

Assim, $GIST$ associado à característica ecoendoscópica Doppler Presente apresentou os melhores resultados nesta amostra ($ODDS = 9$, probabilidade de 83,33%) no diagnóstico na lesão, seguido da associação com o Limite Irregular ($ODDS = 7,75$). Observou-se associação do diagnóstico Pect ($Pect=1$) com a presença de Aspecto heterogêneo ($AH=1$), com razão de chances de 5,75.

Continuação Anexo L1

Gist=0 e DPG

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	0.5878	0.5578	1.054	0.2920
Doppler	-2.1972	1.2293	-1.787	0.0739
Desvio	23.5		gl	18
AIC	27.65			

P(DPG=1)=16.67%
P(DPG=0)=64.28%

RC =0.11
IC(DP; 95%) = [-2.13, 2.5]

Gist=1 e DPG

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	-0.5878	0.5578	-1.054	0.2920
Doppler	2.1972	1.2293	1.787	0.0739
Desvio	23.5		gl	18
AIC	27.65			

P(DPG=1)=83.33%
P(DPG=0)=35.71%

RC =9
IC(DP; 95%) = [6.6, 11.4]
IC(DP; 95%) = [6.6, 11.4]

GIST = 0 e Limite.irregular.,

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	0.7949	0.3220	2.469	0.0136 *
Limite.irregular.	-2.0477	0.8640	-2.370	0.0178 *
Desvio	65.33		gl	52
AIC	69.33			

P(LI=0)=68.89%
P(LI=1)=22.22%

RC=13% (1/0)
IC(LI; 95%) = [-1.56, 1.8]

GIST = 1 e Limite.irregular.,

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	-0.7949	0.3220	-2.469	0.0136 *
Limite.irregular.	2.0477	0.8640	2.370	0.0178 *
Desvio	65.33		gl	52
AIC	69.33			

P(LI=0)=22.22%
P(LI=1)=77.78%

RC=7.75
IC(LI; 95%) = [6, 9.44]
IC(RC; 95%) = [6, 9.44]

Conclusão anexo L1

Pect =0 e Aspecto Heterogêneo

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	2.4423	0.7372	3.313	0.000923
AH	-1.7492	0.8328	-2.101	0.0357 *
Desvio	56.129		gl	53
AIC	52.129			

P(AH=1)=66%
P(AH=0)=92%
RC = 0.17
IC(AH; 95%) = [1.46, 1.8]
IC(AH; 95%) = [1.46, 1.8]

Pect =1 e Aspecto Heterogêneo

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	-2.4423	0.7372	-3.313	0.000923
AH	1.7492	0.8328	2.101	0.0357 *
Desvio	56.129		gl	53
AIC	52.129			

P(AH=1)=33%
P(AH=0)=8%
RC = 5.75
IC(AH; 95%) = [4.12, 7.38]

ANEXO M - Camada parietal ecoendoscópica e diagnósticos

Neste anexo encontram-se as tabelas de contingências com as informações referentes aos diagnósticos GIST, Leiomioma e Pâncreas ectópico em relação à identificação da lesão na quarta camada parietal ecoendoscópica (posição X4a), uma vez que os principais diagnósticos encontrados (mesenquimais) são lesões predominantemente da muscular própria; para as demais camadas não houve significância estatística devido à amostra reduzida. Este mesmo anexo contém os resultados dos testes qui-quadrado e Fisher Exato confirmando a associação dos diagnósticos supracitados com a variável X4a. Os níveis descritivos resultantes dos testes foram 0,001, 0,035 e 0,0001, respectivamente.

GIST e quarta camada (X4a)

Crosstab

			4a.		Total
			0	1	
GIST	0	Count	16	18	34
		% within GIST	48,5%	51,5%	100,0%
		% within 4a.	94,1%	45,9%	61,1%
		% of Total	29,6%	31,5%	61,1%
	1	Count	1	20	21
		% within GIST	4,8%	95,2%	100,0%
		% within 4a.	5,9%	54,1%	38,9%
Total	% of Total	1,9%	37,0%	38,9%	
	Count	17	37	55	
		% within GIST	31,5%	68,5%	100,0%
% within 4a.		100,0 %	100,0%	100,0%	
	% of Total	31,5%	68,5%	100,0%	

Continua

Chi-Square Tests^d

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	11,374 ^a	1	,001	,001	,001	
Continuity Correction ^b	9,437	1	,002			
Likelihood Ratio	13,515	1	,000	,001	,001	
Fisher's Exact Test				,001	,001	
Linear-by- Linear Association	11,163 ^c	1	,001	,001	,001	
N of Valid Cases	54					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,61.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 3,341.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

Continua

Leiomioma e quarta camada (X4a)

Crosstab

		4a.		Total
		0	1	
Leiomioma 0	Count	16	26	42
	% within Leiomioma	38,1%	61,9%	100,0%
	% within 4a.	94,1%	68,4%	76,4%
	% of Total	29,1%	47,3%	76,4%
1	Count	1	12	13
	% within Leiomioma	7,7%	92,3%	100,0%
	% within 4a.	5,9%	31,6%	23,6%
	% of Total	1,8%	21,8%	23,6%
Total	Count	17	38	55
	% within Leiomioma	30,9%	69,1%	100,0%
	% within 4a.	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	30,9%	69,1%	100,0%

Continua

Chi-Square Tests^d

		Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Proba bility
Pearson Chi-Square		4,297 ^a	1	,038	,045	,035	
Continuity Correction ^b		2,991	1	,084			
Likelihood Ratio		5,150	1	,023	,045	,035	
Fisher's Exact Test					,045	,035	
Linear-by-Linear Association		4,219 ^c	1	,040	,045	,035	,032
N of Valid Cases		55					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,02.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is 2,054.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

Continua

Pâncreas ectópico (Pect) e quarta camada (X4a)

Crosstab

			4a.		Total
			0	1	
Pect	0	Count	6	37	43
		% within Pect	14,0%	86,0%	100,0%
		% within 4a.	35,3%	97,4%	78,2%
		% of Total	10,9%	67,3%	78,2%
	1	Count	11	1	12
		% within Pect	91,7%	8,3%	100,0%
		% within 4a.	64,7%	2,6%	21,8%
		% of Total	20,0%	1,8%	21,8%
Total		Count	17	38	55
		% within Pect	30,9%	69,1%	100,0%
		% within 4a.	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	30,9%	69,1%	100,0%

Continua

Chi-Square Tests^d

		Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Prob abilit y
Pearson Chi-Square		26,532 ^a	1	,000	,000	,000	
Continuity Correction ^b		23,018	1	,000			
Likelihood Ratio		26,383	1	,000	,000	,000	
Fisher's Exact Test					,000	,000	
Linear-by-Linear Association		26,050 ^c	1	,000	,000	,000	,000
N of Valid Cases		55					

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,71.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is -5,104.

d. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

Continua

ANEXO M1

Modelo Logístico e Quarta Camada (X4a)

Leiomioma=1 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercept	-2.773	1.031	-2.690	0.00715
X4a	1.999	1.088	1.837	0.06617
Desvio	60,154		gl	53
AIC	59			

P(4a=1)=31.58%
P(4a=0)=0.06%
RC=7.38
IC(X4a; 95%) = [5.25, 9.51]
IC(RC; 95%) = [0.875, 62.27]

Leiomioma = 0 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	2.773	1.031	2.690	0.00715
dados\$X4a	-1.999	1.088	-1.837	0.06617
Desvio	60,154		gl	53
AIC	59			

P(4a=1)=68.42%
P(4a=0)=94.12%
RC =0.135
IC(X4a; 95%) = [-2, 2.27]
IC(RC; 95%) = [0.016, 1.143]

Pect =0 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	-0.6061	0.5075	-1.194	0.232356
X4a	4.2171	1.1334	3.721	0.000199
Desvio	31.5		gl	53
AIC	35.5			

P(4a=1)=97.37%
P(4a=0)=36.11%
RC =67.83
IC(X4a; 95%) = [65.62, 70.6]
IC(RC; 95%) = [7.36, 625.5]

Pect=1 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	0.6061	0.5075	1.194	0.232356
X4a	-4.2171	1.1334	-3.721	0.000199
Desvio	31.5		gl	53
AIC	35.5			

P(4a=1)=2.63%
P(4a=0)=64.71%
RC=0.0148
IC(X4a; 95%) = [-2.21, 2.23]
IC(RC; 95%) = [0.0016, 0.136]

Continua

Continuação Anexo M1

Gist =0 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercept	2.773	1.031	2.690	0.00715 **
X4a.	-2.935	1.082	-2.712	0.00669 **
Desvio	58.65		gl	52
AIC	62.65			

P(4a=1)=45.96%
P(4a=0)=94.12%
RC=0.053
IC(X4a; 95%) = [-2.08, 2.17]
IC(RC; 95%) = [0.064, 0.44]

Gist=1 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercept	-2.773	1.031	-2.690	0.00715 **
X4a.	2.935	1.082	2.712	0.00669 **
Desvio	58.65		gl	52
AIC	62.65			

P(4a=0)=5.88%
P(4a=1)=50.1%
RC=18.82
IC(X4a; 95%) = [16.7, 20.94]
IC(RC; 95%) = [2.256, 156.92]

Lipoma = 0 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	1.1787	0.5718	2.061	0.0393 *
X4a.	2.4323	1.1636	2.090	0.0366 *
Desvio	27.78		gl	53
AIC	31.8			

P(4a=1)=97.4%
P(4a=0)=76.5%
RC=11.4
IC(RC; 95%) = [9.12, 13.65]

Lipoma = 1 e X4a

Parâmetro	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	-1.1787	0.5718	-2.061	0.0393 *
X4a.	-2.4323	1.1636	-2.090	0.0366 *
Desvio	27.78		gl	53
AIC	31.8			

P(4a=1)=2.63%
P(4a=0)=23.53%
RC=0.08 (próximo de 1)
IC(RC; 95%) = [-2.18, 2.35]

ANEXO M2 – Sensibilidade e Especificidade

Leiomioma 0=1

Leiomioma versus X4a

Leiomiomamod * 4a.mod Crosstabulation			
Count			
	4a.mod		Total
	0	1	
Leiomioma 0	12	1	13
mod 1	26	16	42
Total	38	17	55
Sens =	94,11765	Esp =	0,315789
VPP=	0,923077	VPN=	0,380952

Leiomioma0=1 versus Gênero0=1

Leiomiomamod * Sexo Crosstabulation			
Count			
	SexoPect		Total
	0	1	
Leiomioma 0	10	3	13
mod 1	17	25	42
Total	27	28	55
Sensibilidade=	0,892857	VPP =	0,595238
Especificidade=	0,37037	VPN=	0,769231

Leiomioma0=1 versus Localização0=1

LeiomiomaLoc * LocalizaçãoLeio Crosstabulation			
Count			
	LocalizaçãoLeio		Total
	0	1	
Leiomioma 0	11	2	13
Loc 1	0	42	42
Total	11	44	55
Sensibilidade =	0,954545	VPP=	1
Especificidade=	1	VPN=	0,846154

Continua.

ANEXO M2 – Sensibilidade e Especificidade - continuação

Gist 0=1 versus Dimensão

Count

		GistDimod		Total
		0	1	
GISTLI	0	14	5	19
	1	9	23	32
Total		23	28	51
Sens=	0,821429	Esp=		0,608696
VPP=	0,71875	VPN=		0,736842

Gist 0=1 versus X4A 0=1

Count

		4a.mod		Total
		0	1	
GISTLI	0	20	1	21
	1	17	16	33
Total		37	17	54
Sens=	0,941176	Esp=		0,540541
VPP=	0,484848	VPN=		0,952381

Gist 0=1 versus Limite irregular 0=1

GISTLI * LIG Crosstabulation

Count

		LIG		Total
		0	1	
GISTLI	0	7	14	21
	1	2	31	33
Total		9	45	54
Sens	0,611111	Esp		0,777778
VPP	0,939394	VPN		0,333333

Gist 0=1 versus Idade

Crosstab

Count

		IdadeCmod		Total
		0	1	
GISTLI	0	15	6	21
	1	7	25	32
Total		22	31	53
Sens=	0,806452	Esp=		0,681818
VPP=	0,78125	VPN=		0,714286

Gist versus DOPPLER

Continua.

ANEXO M2 – Conclusão

GIST * Doppler Crosstabulation				
Count				
		Doppler		Total
		0	1	
GIST	0	9	1	10
	1	5	5	10
Total		14	6	20
Sens=	0,833333	Esp=		0,642857
VPP=	0,5	VPN=		0,642857

ANEXO N – Descrição dos 55 casos incluídos no estudo

Gênero 1_masc 2_fem	Idade_anos	Localização - Cárdia	Fundo	Corpo	Anfro	Dimensões _mm	Camada Origem - 1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	Consistência_aument	Limite irregular	Focos hiperecóticos	Áreas císticas	Hipoecogenicidade	Heterogêneo	Doppler	GIST	Lelonioma	Schwannoma	Pâncreas ect	Lipoma	Neo mesenq indef
2	61	0			1	15				1			0	0	0	1	0		0	0	1	0	0	0
2	83	0			1	15			1	0			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0
1	58	0							1	0			0	0	0	0	0		0	0	0	0	1	0
1	60	0		1						1			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0
2	74	0	1			34				1			0	0	0	0	0		1	0	0	0	0	0
2	32	0		1		8				1		1	0	1	0	1	1		0	0	0	0	1	0
2	30	0			1	25				1		1	0	0	0	1	1		1	0	0	0	0	0
2	60	0		1						1			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0
1	44	1				32				1		1	0	0	0	1	1		0	1	0	0	0	0
1	44	0		1		8			1	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	1	0
2	54	0			1	12		1	1	0		1	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0
1	51	0			1	11			1	0		0	0	0	0	0	1		0	0	0	0	1	0
2	59	0		1		23				1			0	0	0	1	1		0	0	1	0	0	0
2	51	1				17			1	1			0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
1	34	1				16				1		1	0	1	0	1	0		0	1	0	0	0	0
1	65	0			1	23				1		1	0	0	0	1	1		0	0	0	0	0	1
2	31	0			1	11		1		0		1	0	0	0	1	0		0	0	0	1	0	0
1	87	0			1	17			1	1			0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
2	25	0			1	15		1	1	0			0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0
2	25	0			1	13			1	0			0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
2	45	0			1	7		1	1	0		1	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0
2	56	0			1	8		1	1	0			0	0	0	1	1		0	1	0	0	0	0
1	64	0		1		50				1			1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
2	45	0			1	10		1	1	0			0	0	0	1	0		0	0	0	1	0	0
2	69	0		1		13				1			1	1	0	1	1		1	0	0	0	0	0
2		0			1	11		1	1	0		1	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0
2	69	0		1		33				1		1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
1	23	1				19				1		1	0	0	0	1	0		0	1	0	0	0	0
1	36	0			1	8,5		1	1	0		1	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0
1	64	1				12				1		1	1	0	0	1	1		0	1	0	0	0	0
2	31	0			1	11		1	1	0		1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
1	60	0		1		14				1		1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
2	53	0	1			12				1		1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
1	42	0			1	13			1	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	1	0
1	55	1				39				1			0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
1	55	1				28				1			0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0
1	57	1				26				1			0	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0
1	65	0			1	25				1			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0

Conclusão ANEXO N																								
Gênero	Idade	Localização - Cárdia	Fundo	Corpo	Antro	Dimensões	Camada Origem - 1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	Consistência	Limite Irregular	Focos hipercóicos	Áreas císticas	Hipoecogenicidade	Heterogêneo	Doppler	GIST	Leiomioma	Schwannoma	Pect	Lipoma	Neo mesenq indef
2	63	0		1		28				1			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0
2	58	0	1			37				1			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0
1	69	0		1		29				1			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0
2	38	0		1		55				1		1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
2	62	0	1			45				1			1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
1	38	0		1		49				1			0	1	0	1	1		0	0	0	0	0	1
1	74	0			1	23				1			0	0	0	1	0		1	0	0	0	0	0
1	77	0			1	52				1			1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
2	43	0		1		19				1			0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
1	65	0			1	17			1	0		1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
1	49	1				19				1			0	0	0	1	0	0		1	0	0	0	0
2	52	0		1		38				1			1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
1	53	0		1		31				1		1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
2	47	1				19				1		1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
1	56	0		1		100				1			1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
1	39	1				27				1			0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
2	50	0			1	15			1	0		1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0

ANEXO N1 – Descrição dos 32 casos incluídos na análise *post hoc*

Género_1masc 2_fem	Idade_anos	Localização - Córdia	Fundo	Corpo	Antro	Dimensões_mm	Camada Origem - 1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	Consistência_aument	Limite Irregular	Focos hipercóicos	Áreas císticas	Hipocogenicidade	Aspecto Heterogêneo	Doppler
1	45	0		1		25							0	0	0	0	0	
1	35	0			1	30							0	0	0	1	1	
2	67	0		1		40			1	0			0	0	0	0	0	
2	63	0			1	42						1	0	0	0	0	0	
2	74	1								1			0	0	0	0	1	
2	70	0			1				1	0			0	0	0	0	1	
1	58	0	1			15							0	0	0	1	0	
2	52	0	1										0	0	0	1	0	
2	48	1				40				1			0	0	0	1	1	
2	52	1											0	0	0	0	0	
1	62	1								1			0	0	0	0	0	
2	47	1				20				1			0	0	0	1	0	
2	48	1				19							0	0	0	1	0	
1	69	0		1		52				1			1	0	0	1	1	
2	65	0		1		13				1			0	0	0	1	0	
2	57	1				35				1			0	0	0	1	1	
2	28	0		1		60				0	1	1	1	1	1	1	1	
2	65	0		1		35				1		1	0	1	1	1	1	
2	50	0		1		20				1		1	0	1	1	1	1	
2	44	0			1	14			1	0		0	0		0	0	0	
2	72	0		1		8				1		1	0	0	0	1	0	
1	37	0		1		50				1			1	0	1	1	1	1
2	66	0		1		20			1	0		1	0	0	0	1	1	1
2	70	0	1			17				1		0	0	1	1	1	1	
2	45	0			1	7		1	1	0		1	0	0	0	1	1	
2	48	0			1	7			1	1			0	0	0	1	0	
2	46	0			1	30			1	0		0	0	0	1	1	1	0
2	49	1				12				1		1	0	0	0	1	0	0
1	61	1				12,4				1		1	0	0	0	1	0	
2	75	0			1	25		1	1	0			1	0	0	1	0	0
1	67	0		1		12,5				1		1	0	0	0	1	0	0
1	35	0		1		18			1	1		1	0	1	0	1	1	

ANEXO O – Modelos Logísticos

Modelo 1 – Leiomioma *versus* Localização (topografia)

Leiomioma =1 e Localização

Parâmetros	Estimativa	Std. Erro	z value	Pr(> z)
Intercepto	2.8332	0.6581	4.305	1.67e-05
Localização	5.9687	1.6462	-3.626	0.000288
Desvio	17.285		gl	53
AIC	21.3			

P(cardia =0) = 5.56%
P(cardia =1) = 95.83% Prevê
RC = 390 (0/1)
IC(LOC, 95%) = [387, 394]
IC=(RC, 95%)=[15.52 ; 9850]

Sensibilidade do teste para Prevêr

Leio * Pred Crosstabulation				
Count		Pred		Total
		0	1	
Leio	0	42	0	42
	1	2	11	13
Total		44	11	55

Sensibilic	1	Esp	0,955
VPP=	0,846153846	VPN	1

Amostra 87 casos

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): etaLP				
Area	Std. Error	Asymptotic Sig.b	Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,819	,062	,000	,698	,941

ANEXO O – Modelos Logísticos - continuação

Modelo 2 Gist versus Dimensão + Localização + X4amod

Não Gist versus Dim<21 + Localização(cárdia=1) + X4amod=1

	Estimativa	Erro Padrão	z value	Pr(> z)
	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.2528	0.5669	-2.210	0.0271 *
dados\$GistDimod	0.9651	0.9512	1.015	0.3103
dados\$Localização.	19.4041	2017.3550	0.010	0.9923
dados\$X4a.mod	2.9957	1.2845	2.332	0.0197

Intepretação

Variável Dimod: Variável dimensão modificada 1 se assumir valores menores do que 21

0.9651: estimativa do log da razão de chance para afastar a doença se comparando o grupo com dimensão menor que 21 em relação ao grupo com dimensão maior que este corte e fixando as variáveis localização e X4amod.

Variável Localização: Gist=0=1

19.4004: estimativa do log da razão de chance para afastar a doença qdo comparando o grupo com cárdia igual a 1 em relação a cárdia igual a 0 e fixando as variáveis dimensão e X4amod.

Variável X4a: Gist=1 - X4a=0=1

2.9957: estimativa do log da razão de chance para afastar a doença a lesão comparand o grupo com X4amod =1 em relação a X4amod= 0 e fixando as covariáveis dimensão e localização.

RC(DIM) = 2,624787656
IC(RC) = [2.23, 3.01]

RC(Loc) = 100,000
IC(RC) = [99.38,100.62]

RC(X4a) = 20,08553692
IC(RC) = [20.56, 19.60]

P(1,1,1)=100%	X4a=0	P(0,1,1)=100%	Dimod=0
P(1,1,0)=100%		P(1,0,1)=84,7%	Loc=0
P(1,0,0)=21.62%	cardia=0 e X4a=0	P(0,1,0)=100%	
P(0,0,1) =67.88%	Dim=0 e cardia=0	P(0,0,0)=9.5\$	

fitG3\$fitted.values

1 2 5 6 7 9 10 11 12 13 14

Continua

ANEXO O – Modelos Logísticos - continuação

0.4285714	0.9375000	0.2222222	0.4285714	0.2222222	1.0000000	0.9375000	0.9375000	0.9375000	0.2222222	1.0000000
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1.0000000	0.2222222	0.9375000	0.4285714	0.9375000	0.9375000	0.9375000	0.9375000	0.9375000	0.2222222	0.9375000
26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
0.9375000	0.2222222	1.0000000	0.9375000	1.0000000	0.9375000	0.4285714	0.4285714	0.9375000	1.0000000	1.0000000
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
1.0000000	0.2222222	0.2222222	0.2222222	0.2222222	0.2222222	0.2222222	0.2222222	0.2222222	0.2222222	0.4285714
48	50	51	52	53	54	55				
0.9375000	0.2222222	0.2222222	1.0000000	0.2222222	1.0000000	0.9375000				

Predição: Predição da doença a partir do modelo assumindo o corte encontrado para os 87 casos

Amostra 87 casos

ANEXO O – Modelos Logísticos – continuação

Test Result Variable(s): etaLP

Area	Std. Errora	Asymptotic Sig.b	Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,955	,036	,000	,884	1,000

Sensibilidade e especificidade 87 casos

afasta * LeioLoc Crosstabulation

Count

		Localização		Total
		0	1	
predição	0	20	0	20
	1	2	65	67
Total		22	65	87
Sens=	100%	Esp = 0,909091		
VPP =	0,9701493	VPN = 100%		

REFERÊNCIAS

1. Hawes RH, Fockens P. *Endosonography*. Philadelphia: Saunders; 2006.
2. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2005;15:33–54.
3. AGA technical review: Management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology*. 2006;130:2217.
4. Hwang JO, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass. *Gastroenterology*. 2004;126:301–307.
5. Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc*. 1991;5:20-3.
6. Polkowski M. Endoscopic Ultrasound and Endoscopic Ultrasound–Guided Fine–Needle Biopsy for the Diagnosis of Malignant Submucosal Tumors *Endoscopy*. 2005; 37:635-645.
7. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with longterm follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:52–68.
8. Yasuda K, Cho E, Nakajima M, Kawai K. Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1990;36:S17-S20.

9. Gu M, Ghafari S, Nguyen PT et al. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Diagn Cytopathol.* 2001;25: 343-350
10. Rader AE, Avery A, Wait CL et al. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer* 2001; 93: 269-275
11. Fu K, Eloubeidi MA, Jhala NC et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy - a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol.* 2002; 6: 294-301
12. Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57: 469-474
13. Ando N, 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
14. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K et al. Endosonographic evaluation of ckit-positive gastrointestinal stromal tumor. *Abdom Imaging.* 2003; 28:301-307
15. Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer.* 2004; 102: 157-163

16. Kinoshita K, Isozaki K, Tsutsui S et al. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in follow-up patients with gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1189-1193
17. 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;12:877-81.
18. Park SH, Kim GH, Park do Y et al. Endosonographic findings of gastric ectopic pancreas: a single center experience. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:1441-6.
19. Christodoulidis G, Zacharoulis D, Barbanis S, Katsogridakis E, Hatzitheofilou K. Heterotopic pancreas in the stomach: a case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2007;13:98-100.
20. Melvin WS, Wilkinson MG. Gastric schwannoma: clinical and pathologic conditions. *Am Surg.* 1993;59:293–6
21. Hong HS, Ha HK, Won HJ, Byun JH, Shin YM, Kim AY, et al. Gastric schwannomas: radiological features with endoscopic and pathological correlation. *Clin Radiol.* 2008;63:536–42
22. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–19
23. Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56:S43-8.
24. 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; 31:1629-35.
25. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol.* 1998; 87: 278-81.
 26. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 162–168.
 27. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era – a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
 28. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117: 289–293.
 29. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43: 144–148.
 30. Iorio N, Sawaya RA, Friedenberg FK. Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1376–1386
 31. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279:577-80.

32. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenberg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 1998;152:1259-69.
33. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol*. 1998;11:728-34.
34. Senenta SG, Raposob CG, Cabrala JMS. Tratamiento de los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST). *Med Clin (Barc)*. 2006;127:660-8.
35. Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:80-8.
36. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetics aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol*. 2002;33:484-95.
37. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299:708-10
38. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT) *Mod Pathol*. 2000;13:1134–42.
39. Layfield LJ, Wallander ML. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors from minute specimens: cytomorphology, immunohistochemistry, and molecular diagnostic findings. *Diagn Cytopathol*. 2012;40:484-90..

40. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:52-68.
41. Menon L, Buscaglia JM. Endoscopic approach to subepithelial lesions. *Ther Adv Gastroenterol* 2014;7:123–30.
42. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, et al. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc*. 2005; 62:202.
43. Lorente S, Santolaria S, J. Alcedo. Protocolo diagnóstico de las masas subepiteliales en el tracto digestivo superior. *Medicine*. 2008;10:119-22.
44. Nicholas N. Endoscopic Approach to Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2005;15:455–66.
45. Brandt LJ. Subepithelial gastric lesions: don't forget to look behind the stomach! *Gastrointest Endosc*. 2007;65:706-7.
46. Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, Ulm K for the German EUS Club. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:856-862.
47. Humphris JL, Jones DB. Subepithelial mass lesions in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:556–66
48. Li QL, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD *et al*. Submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a

- large study of endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc.* 2012;75:1153-8.
49. Min YW, Park HN, Min BH et al. Preoperative predictive factors for gastrointestinal stromal tumors: analysis of 375 surgically resected gastric subepithelial tumors. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:631-8.
50. Hata S, Arai M, Suzuki T et al. Clinical significance of endoscopic ultrasound for gastric submucosal tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37:207-12.
51. Gan SI, Rajan E, Adler DG et al. ASGE Standards of Practice Committee, Role of EUS *Gastrointest Endosc.* 2007;66:425-434.
52. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, et al. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98:384–392
53. Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. Yield of tissue sampling for subepithelial lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:29–34
54. Keswani RN, Nayar R, Mahajan A, et al. Touch preparation of jumbo forceps biopsies allows rapid adequacy assessment of subepithelial GI masses. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:411–414
55. Rösch T, Lorenz R, Dancygier H, von Wickert A, Classen M. Endosonographic diagnosis of submucosal upper gastrointestinal tract tumors. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27:1-8.

56. Zhang QL, Nian WD. Endoscopic ultrasonography diagnosis in sumucosal tumor of stomach. *Endoscopy*. 1998;30:A69-A71.
57. Nesje LB, Laerum OD, Svanes K, Ødegaard S. Subepithelial masses of the gastrointestinal tract evaluated by endoscopic ultrasonography. *Eur J Ultrasound*. 2002;15:45–54.
58. Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L et al. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *Gastrointestin Liver Dis*. 2009;18:379-83.
59. Nose H, Otsuka H, Otomi Y et al. Correlations between F-18 FDG PET/CT and pathological findings in soft tissue lesions. *J Med Invest*. 2013;60:184-90.
60. Hirai K, Umesaki N, Sumi T, et al. Combined diagnostic imaging for retroperitoneal schwannoma. *Oncol Rep*. 2001;8:773–5.
61. Toyama E, Nagai Y, Baba Y et al. A case of thoracoscopically resected benign esophageal schwannoma with high uptake on FDG-PET. *Esophagus*. 2008;5:167–70.
62. Wang CL, Neville AM, Wong TZ et al. Colonic schwannoma visualized on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2010;35:181–3.
63. Beaulieu S, Rubin B, Djang D et al. Positron emission tomography of schwannomas: emphasizing its potential in preoperative planning. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:971–4.
64. Bhargava S. Current Status of endoscopic ultrasonography. *Apollo Medicine*. 2007;4:241-8.

65. Sandhu IS, Bhutani MS. Gastrointestinal endoscopic ultrasonography. *Med Clin N Am*. 2002;86:1289–1317.
66. Endoscopic ultrasound: a marriage of inconvenience? (nenhum autor listado). *Lancet*. 1987;431-2.
67. Dye CE, Waxman I. Endoscopic ultrasound. *Gastroenterol Clin N Am*. 2002;31:863–79.
68. Yasuda K, Cho E, Nakajima M, Kawai K. Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography *Gastrointest Endosc*.1990;36:S17-S20.
69. Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal Imaging: Endoscopic Ultrasound. *Gastroenterology*. 2002;122:1631-48.
70. Salah W, Faigel DO. When to puncture, when not to puncture: submucosal tumors *Endosc Ultrasound*. 2014;3:98–108.
71. Jenssen C, Dietrich CF. Endoscopic ultrasound in subepithelial tumors of the gastrointestinal tract. In: Dietrich CF, ed. *Endoscopic Ultrasound: An Introductory Manual and Atlas*. New York: Thieme; 2006. pp.121–54.
72. Miettinen M, El-Rifai W, HL Sobin L, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review. *Hum Pathol*. 2002;33:478–836.
73. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003;226:527–32.

74. Chien CH, Chien RN, Yen CL, et al. The role of endoscopic ultrasonography examination for evaluation and surveillance of gastric subepithelial masses. *Chang Gung Med J*. 2010;33:73–81.
75. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Giovannini M, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices. *Endoscopy*. 2010;42:E35–6.
76. Ingram M, Arregui ME. Endoscopic ultrasonography. *Surg Clin N Am*. 2004;84:1035–59.
77. Parmar K, Waxman I. Endosonography of Submucosal Lesions. *Tech Gastrointest Endosc*. 2000;2:89-93.
78. Alkhatib AA, Faigel DO. Endoscopic Ultrasonography- Guided Diagnosis of Subepithelial Tumors. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2012;22:187-205.
79. Figueiredo PC, Pinto-Marques P, Mendonça E et al Duodenal subepithelial hyperechoic lesions of the third layer: Not always a lipoma *World J Gastrointest Endosc*. 2013;16; 5: 514–518.
80. Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57: 469-474
81. Karaca C, Turner BG, Cizginer S et al. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:722-7.

82. Rosch T, Kapfer B, Will U et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 856-862
83. Okubo K, Yamao K, Nakamura T et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterol*. 2004; 39:747-53.
84. Chak A, Canto MI, Rosch T et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 1997;45:468-73.
85. Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Digest Liver Dis*. 2002;34:290-7.
86. Rodriguez SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:539–543
87. Chak A, Canto MI, Rösch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 1997;45:468–473
88. Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut*. 2000;46:88–92
89. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:S1–S41

90. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231:51-8.
91. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
92. Casali PG, Blay JY, Bertuzzi A et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Sarcoma Network Working Group. *Ann Oncol*. 2014;25: Suppl 3:iii21-6.
93. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol* 2008;13:416-30.
94. Çağlar E, Hatemi I, Deniz Atasoy D et al. Concordance of Endoscopic Ultrasonography-Guided Fine Needle Aspiration Diagnosis with the Final Diagnosis in Subepithelial Lesions *Clin Endosc*. 2013; 46: 379–383
95. Mekky MA, Yamao K, Sawaki A et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:913-9.
96. Kwon MS, Koh JS, Lee SS et al. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of gastrointestinal stromal tumor: an emphasis on diagnostic role of FNAC, cell block, and immunohistochemistry. *J Korean Med Sci* 2002;17: 353-359.
97. Wicczorek TJ, Faquin WC, Rubin BP et al. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumor with emphasis on the differential diagnosis with leiomyosarcoma. *Cancer* 2001; 93: 276-287.

98. Seidal T, Edvardsson H. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by fine-needle aspiration biopsy: a cytological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 397-401
99. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1218–1223
100. Li SQ, O’Leary TJ, Buchner SB, et al. Fine needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Acta Cytol*. 2001;45:9–17
101. Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, Saltzman JR, Brugge WR. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:254-61.
102. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012; featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:951-60.
103. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*. 2002;38:s39-s51.
104. Al-Haddad M, Dewitt J. EUS-guided sampling of suspected GI mesenchymal tumors: Cells, cores, or a combination? *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1224–7.
105. Ha CY, R, Chen J, et al. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: A survey of opinions and practices of endosonographers. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:1039–441.
106. Tanaka J, Oshima T, Hori K, et al. Small gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing rapid growth and early metastasis to the liver. *Dig Endosc*. 2010;22:354–6.

107. Yoshida S, Yamashita K, Yokozawa M, et al. Diagnostic findings of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for gastrointestinal stromal tumors: proposal of a combined cytology with newly defined features and histology diagnosis. *Pathol Int*. 2009;59:712-9.
108. Steyerberg EW, Harrell Jr FE, Borsboom GJJM et al. Internal validation of predictive models: Efficiency of some procedures for logistic regression analysis *J Clin Epidemiol* 2001;54:774-781
109. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc*. 2013;25:479-89..
110. Caletti G, Zani L, Bolondi L, Brocchi E, Rollo V, Barbara L. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumor. *Gastrointest Endosc* 1989;35:413-8
111. Nagler AK, Aslanian HR, Siddiqui UD. Endoscopic Ultrasound and Gastric Lesions. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:215-21.
112. Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Gastric schwannoma: a clinicopathological analysis of six cases. *Histopathology*. 1995;27:355–60.
113. Fujiwara S, Nakajima K, Nishida T et al. Gastric schwannomas revisited: has precise preoperative diagnosis become feasible? *Gastric Cancer* 2013;16:318–323.
114. Jung MK, Jeon SW, Cho CM et al. Gastric schwannomas: endosonographic characteristics. *Abdom Imaging* 2008;33:388–390
115. Agaimy A, Märkl B, Kitz J, Wünsch PH et al. Peripheral nerve sheath tumors of the gastrointestinal tract: a multicenter study of 58 patients

- including NF1-associated gastric schwannoma and unusual morphologic variants. *Virchows Arch.* 2010;456:411–422
116. Kim GH, Park do Y, Kim S, et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol.* 2009; 5:3376–3381.
117. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466–1478
118. Mullady DK, Tan BR. A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:578-85.
119. Agalmy A, Wunsch PH. True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. *Lagenbecks Arch Surg.* 2007;392:75.
120. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncology* 2002;3:655-64.
121. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biological behavior, and management. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:705-12.
122. Eisenberg BL, Judson I, Surgery and Imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncology* 11:465-75.

123. Das A, Chak A. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Gastrointestinal Submucosal Masses. *Tech Gastrointest Endosc*, 2000;2:155-8.
124. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005;13:205–220
125. Chong A, Venugopal K, Segarajasingam D, Lisewski D. Tumor seeding after EUS-guided FNA of pancreatic tail neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:933-5.
126. Shah JN, Fraker D, Guerry D, Feldman M, Kochman ML. Melanoma seeding of an EUS-guided fine needle track. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:923-4.
127. . Hirooka Y, Goto H, Itoh A et al. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:1323-4.
128. Ahmed K, Sussman JJ, Wang J, Schmulewitz N. A case of EUS-guided FNA-related pancreatic cancer metastasis to the stomach *Gastrointest Endosc*. 2011;74:231-3..
129. Paquin SC, Gariépy G, Lepanto L, Bourdages R, Raymond G, Sahai AV A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:610-1.
130. Chong A, Venugopal K, Segarajasingam D, Lisewski D. Tumor seeding after EUS-guided FNA of pancreatic tail neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:933-5..

131. 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;58:690-5.
132. Hwang, JH. Clinical case: evaluation of a gastric subepithelial mass. *ASGE Leading Edge*. 2013;1:1-7.
133. De La Serna C, Diez-Redondo D, Penas I, et al. Diagnostic yield and safety of EUS-guided single incision needle-knife (SINK) biopsy for cyto-histological tissue diagnosis in upper gastrointestinal subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:AB142.
134. Vilmann P, Puri R. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Tru-Cut Biopsy. *Tech Gastrointest Endosc* 2007;9:2-19.
135. Eckardt AJ, Adler A, Gomes EM et al. Endosonographic large-bore biopsy of gastric subepithelial tumors: a prospective multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1135-44.
136. Liu BR, Song JT, Qu B, Wen JF, Yin JB, Liu W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc*. 2012;26:3141-8.
137. Chun SY, Kim KO, Park DS et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg Endosc*. 2012;27:3271-9.

138. von Renteln D, Rosch T, Kratt T et al. Endoscopic full-thickness resection of submucosal gastric tumors. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1298–1303.
139. Zhang Y, Ye LP, Zhou XB et al. Safety and Efficacy of Endoscopic Excavation for Gastric Subepithelial Tumors Originating From the Muscularis Propria Layer Results From a Large Study in China. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:689-94.
140. Schlag C, Wilhelm D, von Delius S et al. EndoResect study: endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors. *Endoscopy*. 2013;45:4–11.
141. Qin Z, Linghu E. EndoResect study: endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors [letter]. *Endoscopy*. 2013;45:590.
142. Binmoeller KF, Kato M, Shah JN, et al. “Suck-ligate-unroof-biospy” (SLUB) using a mini-detachable loop for the diagnosis and therapy of small broad-based subepithelial tumors. *Gastrointest Endosc*. 2013;77:AB124-5.
143. Bialek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz I et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video) *Gastrointest Endosc*. 2012;75:276-86.
144. Karaca C, Turner BG, Sizqiner BS et al. EUS accuracy in gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:722-7.
145. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:68-72.

146. Cantor MJ, Davila RE, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS: a comparison between forceps biopsies and endoscopic submucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:29-34.
147. Jeong ID, Jung SW, Bang SJ, et al. Endoscopic enucleation for gastric subepithelial tumors originating in the muscularis propria layer. *Surg Endosc.* 2011;25:468–74.
148. Bai J, Wang Y, Guo H, et al. Endoscopic resection of small gastrointestinal stromal tumors. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1950–4. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;16:7:192-205.
149. Mullady DK, Tan BR. A Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:579-85.
150. Martínez-Ares D, Lorenzo MJ, Souto-Ruzo J, et al. Endoscopic resection of gastrointestinal submucosal tumors assisted by endoscopic ultrasonography. *Surg Endosc.* 2005;19:854–8.
151. Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, et al. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:516–22.
152. Ahmadi A, Draganov P. Endoscopic mucosal resection in the upper gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1984–9.
153. Lee IL, Lin PY, Tung SY, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy.* 2006;38:1024–8.

154. Chan MY, SMA Fehmi, Horgan S, Savides TJ. Intraluminal Versus Extraluminal Endoscopic-Assisted Laparoscopic Staple Resection of Gastric Subepithelial Neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:AB267.
155. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 202;33:459-65.
156. Vasiliadis KV, Pereira SP. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-guided FNA [letter]. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1102.
157. Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF et al. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 290-297
158. Kim GH, Park do Y, Kim S et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol.* 2009 21;15:3376-81.
159. Seo SW, Hong SJ, Han JP et al. Accuracy of a scoring system for the differential diagnosis of common gastric subepithelial tumors based on endoscopic ultrasonography. *J Dig Dis.* 2013;14:647-53.
160. Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL et al. "Seedling" mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1629-35.
161. Bruno M, Carucci P, Repici A et al. The natural history of gastrointestinal subepithelial tumors arising from muscularis propria: an endoscopic ultrasound survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:821-5.

162. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol.* 2000;13:1134-42.
163. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A *et al.* European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2011; 43:897–912.
164. Hoda KM, Rodriguez SA, Faigel DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1218-23.
165. Chen VK, Eloubeidel MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of intramural and extraintestinal mass lesions: diagnostic accuracy, complication assessment, and impact on management. *Endoscopy* 2005;37:984-9.
166. Vander Noot MR III, Eloubeidel MA , Chen VK, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004;102:157-63.
167. Saftoiu A, Vilmann P, Ciurea T. Utility of endoscopic ultrasound for the diagnosis and treatment of submucosal tumors of the upper gastrointestinal tract. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 215-229
168. Tharian B, Tsiopoulos F, George N, et al. Endoscopic ultrasound fine needle aspiration: Technique and applications in clinical practice. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4:532–44

169. Chang KJ, Katz KD, Durbin TE et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694-699
170. Vilmann P, Hancke S, Henriksen FW, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lesions in the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 230-235
171. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44: 720-726
172. Chatzipantelis P, Salla C, Karoumpalis I, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A study of 17 cases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:15–20.
173. Sasaki Y, Niwa Y, Hirooka Y, et al. The use of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for investigation of submucosal and extrinsic masses of the colon and rectum. *Endoscopy.* 2005;37:154–60.
174. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2077–82.
175. Philipper M, Hollerbach S, Gabbert HE, et al. Prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and surgical histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy.* 2010;42:300–5.
176. Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, et al. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: Sensitivity and cytologic yield. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:254–61.

177. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1757–62.
178. Vander Noot MR, 3rd, Eloubeidi MA, Chen VK, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*. 2004;102:157–63.
179. DeWitt J, Emerson RE, Sherman S, et al..Endoscopic ultrasound-guided Trucut biopsy of gastrointestinal mesenchymal tumor.*Surg Endosc*. 2011;25:2192–2202.
180. Fernandez-Esparrach G, Sendino O, Sole M, et al..Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy*. 2010;42:292–299.
181. Levy MJ, Wiersema MJ. EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:417–26.
182. Reyes P, Maluf-Filho F, Schulz RT et al. Diagnostic Yield of EUS-FNA for Upper GI Tract Subepithelial Lesions - Results of a Multicenter Study. *Gastrointest Endosc* 2013;77:AB364.
183. Suzuki T,k Arai M, Matsumura T et al. Factors Associated with Inadequate Tissue Yield in EUS-FNA for Gastric SMT. ISRN *Gastroenterology* 2011;11:1-6.
184. Ha CY, Shah R, Chen J et al. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: a survey of opinions and practices of endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1039-44.

185. Wani S, Muthusamy VR, Komanduri S EUS-guided tissue acquisition: an evidence-based approach (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2014;80:939-59.
186. Imazu H, Uchiyama Y, Kakutani H, et al. A prospective comparison of EUS-guided FNA using 25-gauge and 22-gauge needles. *Gastroenterol Res Pract* 2009;46-50.
187. Camellini L, Carlinfante G, Azzolini F, et al. A randomized clinical trial comparing 22G and 25G needles in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid lesions. *Endoscopy* 2011;43:709-15.
188. Maor Y, Avidan B, Melzer E, Bar-Meir S. Long-Term Clinical Outcome of Patients with Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2893–2898.
189. Jenssen C, Barreiros AP, Will U, Burmester E, Eckert J Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: do European and US practices of endosonographers differ? Abstract corrected DDW Su1548.
190. Casall PG, Jost L, Reichardt P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:64.
191. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012; featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(8)951-60.
192. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, et al. Gastrointestinal stromal tumors: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006;20:157.

193. Igwilo OC, Byrne MP, Nguyen KD, Atkinson J. Malignant gastric stromal tumor: unusual metastatic patterns. *South Med J*. 2003;96:512.
194. Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U et al. Gastrointestinal mesenchymal tumors - immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch*. 2002; 441: 238-248
195. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113–120.
196. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol*. 2006; 37: 1527–35.
197. Muenst S, Thies S, Went P, Tornillo L, Bihl MP, Dirnhofer S. Frequency, phenotype, and genotype of minute gastrointestinal stromal tumors in the stomach: An autopsy study. *Hum Pathol*. 2011; 42: 1849–54.
198. Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol*. 2002; 160: 1567–72.
199. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M et al. Familial gastrointestinal stromal tumors with germ line mutation of the KIT gene. *Nat Genet*. 1998; 19: 323–4.
200. Miyazaki Y, Nakajima K, Kurokawa Y et al. Clinical significance of surgery for gastric submucosal tumours with size enlargement during watchful waiting period. *Eur J Cancer* 2013;49,2681–88.

201. Kato K, Sugimori S, Shiba M et al. EUS-based identification of predictive factors for the enlargement of SMTs measuring less than 20mm. *Gastrointest Endosc* 2013;77:AB365.
202. Sakamoto H, Kitano M, Matsui S et al. Estimation of malignant potential of GI stromal tumors by contrast-enhanced harmonic EUS (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;73:227-37.
203. Kitano M, Sakamoto H, Kudo M. Endoscopic ultrasound: contrast enhancement. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2012;22:349-58.
204. Kannengiesser K, Mahlke R, Petersen F et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound is able to discriminate benign submucosal lesions from gastrointestinal stromal tumors. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1515-20.
205. Jeon SW, Park YD, Chung YJ et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: Endosonographic differentiation in relation to histological risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 2069–75.
206. Shah P, Gao F, Edmundowicz SA, Azar RR, Early DS. Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 1265–9.
207. Onishi M, Tominaga K, Sugimori S et al. Internal hypoechoic feature by EUS as a possible predictive marker for the enlargement potential of gastric GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2012; 75: 731–8.
208. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6:363–71.

209. Gill KR, Camellini L, Conigliaro R, et al. The natural history of upper gastrointestinal subepithelial tumors: a multicenter endoscopic ultrasound survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:723-6.
210. Melzer E, Fidler H. The natural course of upper gastrointestinal submucosal tumors: an endoscopic ultrasound survey. *Isr Med Assoc J*. 2000;2:430-2.
211. Lok KH, Lai L, Yiu HL et al. Endosonographic surveillance of small gastrointestinal tumors originating from muscularis propria. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18:177-80.
212. Bamboat ZM, DeMatteo RP. Updates on the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21:301-16.
213. Karaa T, Serinsoza E, Arpacı RB, Gubura O, Örekci G, Ataç A, Colak T, Arınc A. Contribution of DOG1 expression to the diagnosis of gastrointestinal stromal Tumors. *Pathol Res Pract* 2013;209:413–7.