

Paciente con lesión gástrica subepitelial

Patient with a gastric subepithelial lesion

Martín Gómez Zuleta, MD.¹

¹ Unidad de gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 05-10-10
Fecha aceptado: 25-11-10

Resumen

Las lesiones subepiteliales encontradas en el tubo digestivo superior, aunque infrecuentes, pueden generar incertidumbre en su abordaje diagnóstico y manejo. A la luz de un caso, se revisan los hallazgos endosono-
gráficos y se describen las recomendaciones actuales que permiten un enfoque racional de estas lesiones.

Palabras claves

Subepiteliales, ecoendoscopia, GIST.

Abstract

Although subepithelial lesions are rarely found in the upper gastrointestinal tract, they can cause uncertainty in diagnostic approach and management. Endosonographic findings are described and current recommendations are reviewed in light of one case in order to allow for a rational approach to these lesions.

Keywords

Submucosal tumors, endoscopic ultrasound, GIST.

CASO CLÍNICO

Un hombre de 50 años con dispepsia es llevado a endoscopia digestiva alta y se le encuentra una lesión subepitelial de 9 mm en el cuerpo gástrico (figura 1); la biopsia de la mucosa suprayacente es reportada como normal. No presenta antecedentes de importancia y el examen físico es normal.

ENFOQUE INICIAL: ¿AHORA QUÉ HACEMOS?

Se denomina lesión subepitelial a una masa o protrusión en la luz de un órgano la cual está recubierta de epitelio normal. Son lesiones infrecuentes, pero se calcula que se presentan en una de cada 300 endoscopias (1, 2). Las causas pueden ser tanto lesiones intrínsecas de la pared del tracto gastrointestinal (benignas o malignas) como compresiones

extrínsecas producidas por estructuras vecinas (normales o patológicas) (3).

Cuando nos encontramos con estas lesiones suele ser de forma incidental y en muchas ocasiones no hay relación con los síntomas, como es el caso de nuestro paciente, lo cual puede hacernos dudar si seguimos investigaciones más específicas o si realizamos otros exámenes (4). *En nuestro concepto todas estas lesiones deben ser evaluadas hasta aclarar su origen.* Siempre deberíamos tomar una biopsia de la mucosa suprayacente (excepto si sospechamos un origen vascular o quístico), ya que muchas de estas lesiones pueden originarse en la lámina propia o la muscular de la mucosa y están al alcance de la pinza, caso en el cual haríamos un diagnóstico preciso, pero, si las biopsias son normales, es aquí donde debemos definir si nos detenemos o seguimos el estudio.

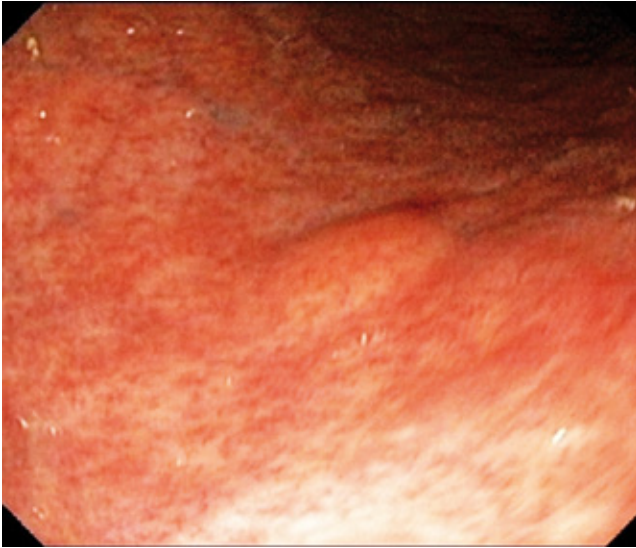


Figura 1. Lesión gástrica subepitelial.

Al realizar la endoscopia y detectar una lesión subepitelial podemos empezar su evaluación en ese mismo momento. Inicialmente describiremos su tamaño, forma, color, movilidad, presencia de pulsación y finalmente la consistencia, la cual podemos evaluar con la pinza de biopsia cerrada, que permite detectar si es quística, firme o si tiene el signo de la almohada (se forma una depresión de la lesión que lentamente se recupera); esto último en una lesión con halo amarillo es altamente sugestiva de lipoma. Si la lesión tiene ligera irregularidad de la mucosa y una depresión central es sugestiva de un páncreas ectópico, usualmente los quistes o várices tienen una mucosa lisa y simétrica y los GIST pueden tener ligera ulceración y son firmes y móviles (9). También es muy útil realizar cambios de posición del paciente para descartar que la lesión sea extrínseca, lo cual podemos sospechar porque varía su aspecto endoscópico al cambiar la posición del paciente, al igual que al insuflar el estómago o al aspirar el aire (10-12).

¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

Existen muchos tipos de lesiones en el tracto gastrointestinal que pueden ser catalogadas como subepiteliales y su etiología va a depender en gran parte si la lesión está ubicada en el esófago, estómago, duodeno o recto. El siguiente punto a considerar es si se trata verdaderamente de una lesión de la pared o si es una compresión extrínseca ya que a lo largo de todo el tracto gastrointestinal hay diferentes estructuras que pueden producir compresión (tabla 1) (5-8).

Tabla 1. Principales causas de compresiones extraluminales del tracto digestivo superior.

Esófago

Vasculares: aorta (en tercio medio); arteria subclavia lusoria

(En tercio superior)

Vérttebras

Tumores mediastínicos (origen broncopulmonar o mamario)

Deformidades torácicas: secuelas de intervenciones quirúrgicas

Estómago

Cara posterior fundus: vasos esplénicos, bazo

Cara posterior de cuerpo: páncreas

Cara anterior de antro: vesícula, hígado (lóbulo izquierdo)

Duodeno

Cara anterior: vesícula

Páncreas: tumores, pseudoquistes

Adenopatías o metástasis de cualquier localización

¿TODAS LAS LESIONES AMERITAN SER EVALUADAS CON ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO (USE)?

En realidad todas las lesiones subepiteliales (tabla 2) deben ser valoradas con una técnica de imagen adicional, pero si una lesión es *menor de un centímetro* no ameritaría más evaluación, especialmente si es de coloración amarilla por la alta probabilidad de que sea un lipoma.

La endosonografía o ultrasonido endoscópico (USE) es la técnica de elección (13, 14). La precisión del USE para diferenciar una compresión extraluminal de un tumor subepitelial es superior al 95%, mucho mejor que otras técnicas de imagen como la ecografía convencional o la TAC (15-17) (tabla 3).

Una vez determinamos que la lesión depende de la pared y no es una compresión extrínseca debemos evaluar a qué capa de la pared corresponde. Normalmente, la pared gástrica está dividida en mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. La capa mucosa está dividida en epitelio, membrana basal, lámina propia y muscular mucosa. En el USE y con los equipos radiales la pared puede ser dividida en 5 capas así (18):

1. Primera capa hiperecoica, corresponde a la parte más superficial de la mucosa gástrica.
2. Segunda capa hipoeicoica, corresponde a la parte profunda de la mucosa que puede correlacionarse con la muscular mucosa.
3. Tercera capa hiperecoica, corresponde a la capa submucosa.
4. Cuarta capa hipoeicoica, corresponde a la muscular propia.
5. Quinta capa hiperecoica, corresponde a la capa serosa o adventicia.

Tabla 2. Tumores subepiteliales del tracto gastrointestinal.

Tumores mesenquimales
Tumores GIST
Tumores de origen muscular
Leiomiomas, leiomiomasarcomas
Tumores de origen nervioso
Schwannomas
Neurofibromas
Ganglioneuromas
Tumores de células granulosas: tumores de Abrikosoff
Lipomas
Vasculares
Linfangiomas, hemangiomas
Angiosarcomas, sarcoma de Kaposi
Tumores endocrinos
Tumor carcinoide
Quistes
Dilatación quística de las glándulas esofágicas
Quistes broncogénicos
Quistes de la pared gástrica
Distrofia quística
Páncreas aberrante
Malformaciones: duplicación intestinal
Metástasis

Tabla 3. Precisión de las técnicas de imagen en el diagnóstico diferencial de los tumores subepiteliales y las compresiones extrínsecas.

Ultrasonido endoscópico	95%
Endoscopia	39%
Radiografía con bario	75%
TAC	67%

Normalmente no hay lesiones en la capa 1 ni en la capa 5 (19), por lo cual estas se limitan a tres capas, y usualmente son hipoeoicas, anecoicas o hiperecoicas.

DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO

A continuación describiremos cada una de las presentaciones de acuerdo a la capa:

Ecocapa dos

Corresponde a la parte más profunda de la mucosa o a la lámina propia y a la muscular mucosa. Las lesiones que se originan en esta capa son poco frecuentes y generalmente hipoeoicas.

Lesiones hipoeoicas: La mayoría de tumores que se originan en esta capa son musculares, usualmente leiomiomas, que pueden tener calcificaciones y los de gran tamaño pueden ser heterogéneos y presentar nodulaciones a diferencia de los pequeños que son homogéneos (20).

En esta capa también podemos encontrar el tumor de Abrikosoff o de células granulares, el cual se caracteriza por ser una lesión hipoeoica de la segunda capa, usualmente pequeño y a diferencia de los leiomiomas, deforma el balón del ecoendoscopio por su dureza (figuras 2 y 3). También se pueden originar en esta capa los carcinoides que usualmente pueden estar en el fondo gástrico o el recto (figura 4).



Figura 2. Lesión subepitelial en esófago distal de coloración amarilla.

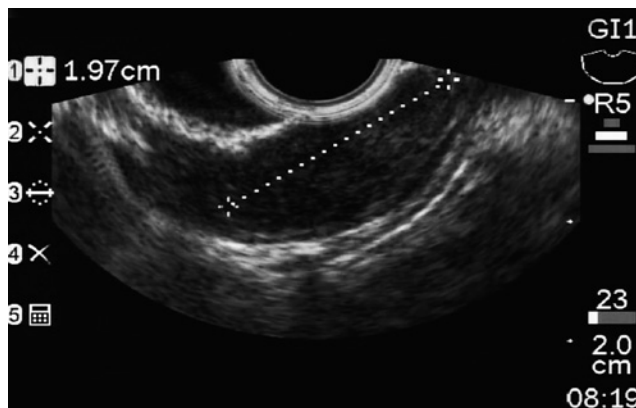


Figura 3. EL USE muestra una lesión isoecoica que depende de la tercera ecocapa la cual deforma el balón sugestivo de tumor de células granulares de 2 cm.

Lesiones anecoicas: Ocasionalmente podemos observar que en esta capa se originan quistes de inclusión o de retención.

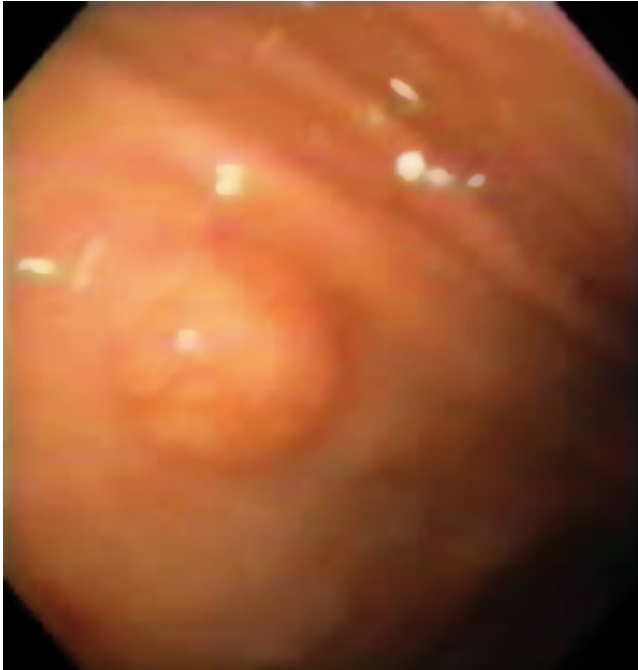


Figura 4. Lesión subepitelial con un patrón reticular en el centro sugestivo de un tumor neuroendocrino.

Ecocapa tres

Esta capa es una banda de tejido que se ve hiperecogénica al USE y de la cual se pueden originar numerosos tumores.

Lesiones hiperecogicas: La lesión que más frecuentemente encontramos en esta capa es el lipoma y se caracteriza por ser una lesión hiperecogica homogénea que usualmente tiene el llamado signo de la almohada cuando la presionamos con la pinza de endoscopia (9) (figura 5).

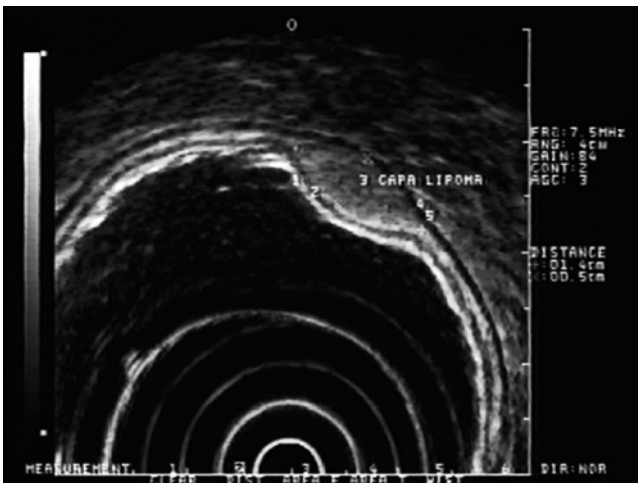


Figura 5. USE. Lesión hiperecogica de la capa 3 o submucosa compatible con lipoma.

Los neurofibromas suelen ser hiperecogénicos y se originan en la submucosa o en la muscular propia.

Lesiones hipoeicicas: Una lesión hipoeicica en esta capa puede corresponder a un páncreas ectópico o aberrante, usualmente estas lesiones son heterogéneas y a veces se puede observar una estructura ductal anecoica en el centro que puede corresponder a un conducto; en la endoscopia se observa una lesión con el centro deprimido (21).

También podemos encontrar lesiones hipoeicicas que corresponden a tumores carcinoides aunque no son tumores subepiteliales propiamente dichos puesto que su naturaleza no es mesenquimal sino neuroendocrina; pueden situarse en la pared digestiva y dar lugar a nodulaciones de la misma. Suelen ser pequeños (menores de un cm), hipoeicogénicos (pero mas ecogénicos que la muscular) y asientan en la mucosa, por lo que su estudio histológico suele ser posible por biopsias (22, 23).

Los linfomas gástricos también se pueden presentar como lesiones hipo o hiperecogicas que dependen de la submucosa (24).

Lesiones anecoicas: Cuando observamos lesiones anecoicas en esta capa debemos pensar en estructuras vasculares o quistes (25).

Ecocapa cuatro

Esta capa corresponde a la muscular propia por lo cual la mayoría de tumores en esta capa son de origen muscular.

Lesiones hiperecogicas: Son lesiones muy raras, pero puede corresponder a linfomas, tumores neurogénicos o metástasis (26).

Lesiones hipoeicicas: La mayoría de los tumores de esta capa son hipoeicicos y de estos la mayoría son tumores estromales (GIST) cuando se ubican en el estómago, pero si se ubican en el esófago usualmente son leiomiomas. Otras lesiones que pueden tener esta apariencia son las metástasis (pulmón o seno) y el tumor del glomus (27). Los linfomas también pueden comprometer esta capa pero generalmente acompañados del compromiso de las capas más superficiales.

GIST: Esta sigla corresponde a las palabras inglesas **gastrointestinal stromal tumor**, y denota una lesión cuyo conocimiento ha tenido un gran avance en los últimos años (28-30). Estos tumores parecen originarse en una célula totipotencial que da origen también a las llamadas células intersticiales de Cajal y su diferenciación puede ser hacia grupos eminentemente musculares, grupos neurales o

una combinación de los dos. El diagnóstico se realiza por la identificación en la inmunohistoquímica de la proteína CD-117 que también es conocida como proteína c-kit, la cual es un receptor de membrana con actividad de tirosin kinasa (31). La importancia de estas lesiones se debe a que en un 30% pueden tener un comportamiento maligno y dar lugar a metástasis. Solo en Estado Unidos se reportan cada año de 5.000 a 6.000 casos (32). La distribución en el tracto gastrointestinal es: estómago (40-70%), intestino delgado (20-40%), colon y recto (5-15%) y esófago (< 5%) (33). Es decir, que si tenemos una lesión hipoeoica de la cuarta capa en el esófago lo más probable es que se trate de un leiomioma pero si está en el estómago generalmente es un GIST (figuras 6-8). La mayoría de los pacientes están en la 5 ó 6 década de la vida y usualmente la lesión se ubica en la 4 capa o muscular propia pero también puede estar en la muscular de la mucosa (34). La mayoría de los pacientes es asintomático hasta que el tumor crece lo suficiente para ulcerarse, sangrar o producir metástasis.

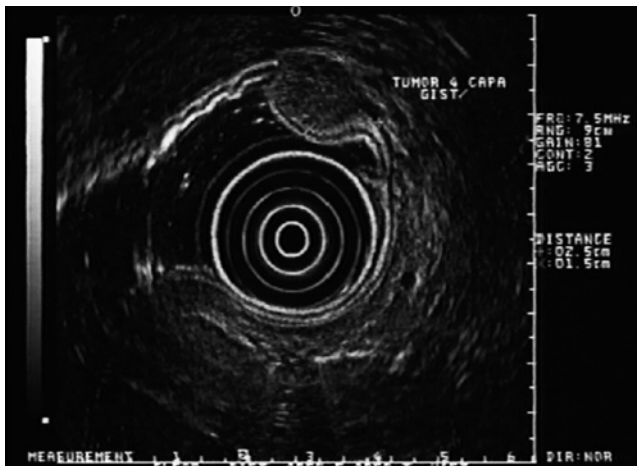


Figura 6. USE. Lesión hipoeoica de la cuarta capa compatible con GIST.

Es por ello que si identificamos un GIST mayor de 3 cm es quirúrgico así sea asintomático, otros autores sugieren un límite de 4 cm (35). Sin embargo, si nos encontramos ante una lesión menor de 3 cm representa un reto para su manejo ya que la gran mayoría son benignos, pero debe aclararse que todos tienen un potencial maligno, ya que GIST pequeños han sido reportados con metástasis especialmente si se ubican en el tracto inferior. Actualmente no somos capaces de predecir por ultrasonido endoscópico el potencial maligno de un GIST, sin embargo, sabemos que lesiones mayores de 4 cm, que tienen bordes irregulares, espacios quísticos en el interior o focos ecogénicos tienen una alta probabilidad de malignidad (36). De otro lado, con la punción con aguja fina guiada por USE no solo podemos diagnosticar los GIST al identificar el CD-117 sino también identificar la proteína kit-67 que indica proliferación que sugiere un comportamiento

maligno (37). Es muy importante enfatizar que los GIST son lesiones muy peligrosas que deben ser seguidas continuamente de acuerdo a los riesgos establecidos, al evaluar el tamaño del tumor y la tasa de proliferación. Incluso después de una resección completa las lesiones pueden recurrir, principalmente en el sitio de origen pero también en el peritoneo o en el hígado. Un 40 a 90% de las lesiones pueden recurrir a pesar de una resección completa. El 50% de las recurrencias involucran el hígado. Los GIST tienen 4 veces más riesgo de recurrencia si el sitio primario es el intestino que si es el estómago (38).



Figura 7. Lesión ulcerada sugestiva de GIST.

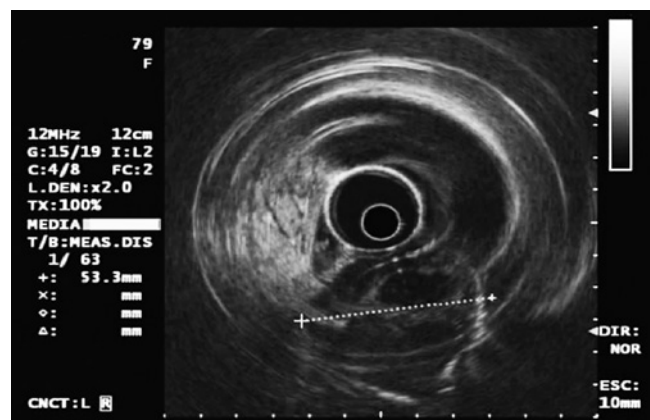


Figura 8. USE de la figura 7. Lesión hipoeoica de la cuarta ecocapa altamente sugestiva de un GIST, de más de 5 cm.

¿CUÁL ES LA PRECISIÓN DEL ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO?

Múltiples estudios han demostrado que el USE tiene una gran precisión para determinar si una lesión es de la pared o

si está fuera de ella, y para establecer de qué capa de la pared proviene la lesión lo cual permite hacer una aproximación diagnóstica. Un estudio determinó la capa de origen en 48 de 50 pacientes (96%) con correlación quirúrgica (39). La concordancia interobservador es muy buena, principalmente para identificación de lesiones como los leiomiomas y las lesiones vasculares. Es importante aclarar que la apariencia ecográfica de las lesiones no nos permiten determinar su etiología con un 100% de seguridad. Un trabajo de Karaca y col (40) en 22 pacientes llevados a USE y luego a mucosectomía, mostró que la precisión del USE fue solo del 45%; sin embargo, es de aclarar que las lesiones fueron en su mayoría menores a 20 mm y la precisión del ultrasonido se elevó al 66% cuando se buscó diferenciar una lesión maligna de benigna. Dado que los criterios ecográficos pueden ser imprecisos, parece razonable que debemos en lo posible obtener un diagnóstico etiológico, lo cual se puede lograr con la punción con aguja fina guiada por el equipo lineal, o con la resección mucosa de la lesión como lo demostró este trabajo. Mekky y cols, en 141 pacientes llevados a USE con punción y cotejados con la pieza quirúrgica, encontraron que la precisión era de 95,6% para el resultado final (41).

¿SEGUIMIENTO, BIOPSIA POR PUNCIÓN O RESECCIÓN?

La decisión depende de varios factores: el tamaño de la lesión, el aspecto endoscópico, la capa de la que se origina y las características ecogénicas, entre otros. Si nos enfrentamos a una lesión subepitelial que es menor a 1 cm no se justifican más exámenes, sino un seguimiento con endoscopia; pero si la lesión es mayor a 1 cm es mandatorio realizar un USE. Si la lesión es pequeña y depende de la ecocapa 1, 2 ó 3 se puede realizar una resección mucosa la cual es diagnóstica y terapéutica. Pero si la lesión es de la 4 capa y es menor a 2 cm se recomienda solo seguimiento endoscópico. Si mide entre 2-5cm es ideal hacer una punción guiada por USE. Si se establece que se trata de una lesión benigna, puede realizarse un control a los 6 meses y si no ha crecido no necesitaría más control; pero si es maligna o tiene algún potencial maligno se recomienda tratamiento al igual que, si de entrada la lesión mide más de 5 cm (42).

En conclusión, como nuestro paciente tenía una lesión menor de 1 cm consideramos que solo amerita seguimiento endoscópico (ver algoritmo, figura 9). Se propuso un nuevo examen de seguimiento en un año, si la lesión no crece, se controlará cada 2-3 años, pero si crece se propondrá USE, punción y estudio con inmunohistoquímica.

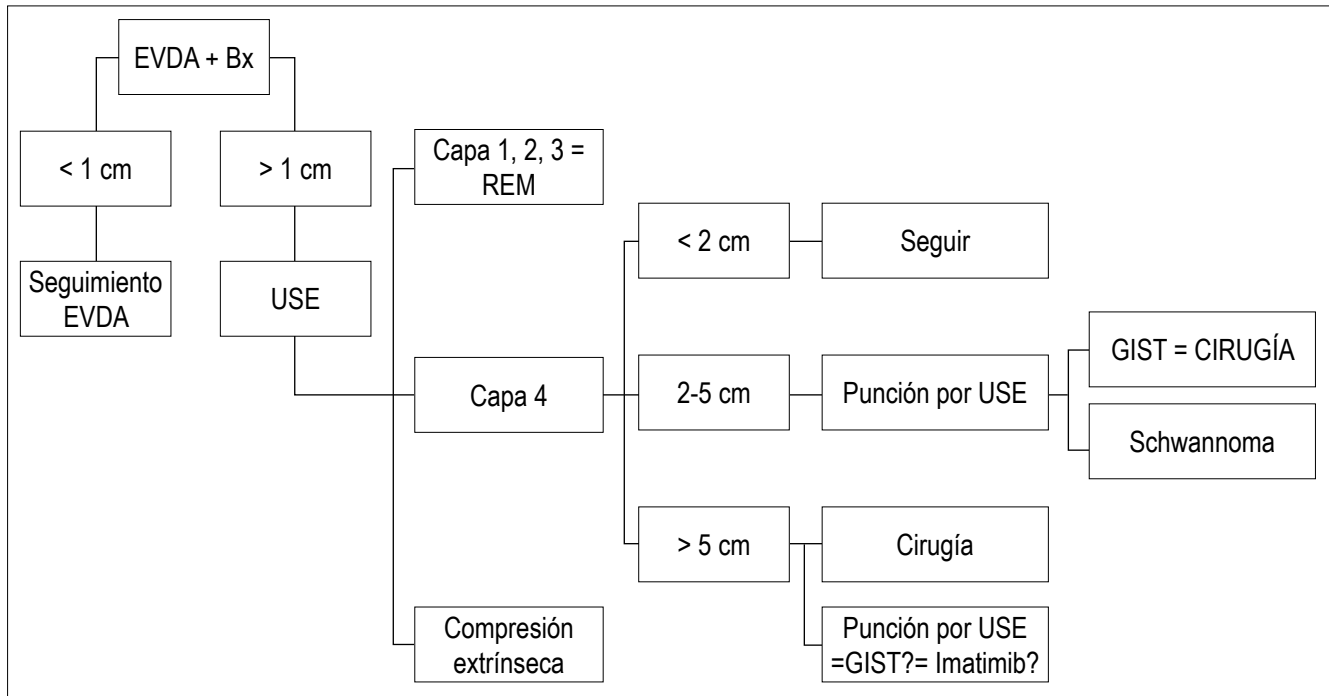


Figura 9. Algoritmo de manejo en las lesiones subepiteliales. EVDA: Endoscopia digestiva alta; Bx: Biopsia; USE: Ultrasonido endoscópico, REM: Resección endoscópica mucosa.

REFERENCIAS

1. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 33-55.
2. Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 455-66.
3. Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4 Suppl.): S43-8.
4. Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005; 37: 635-45.
5. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American gastroenterological association institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006; 130: 2217-28.
6. 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: 856-62.
7. Kim JH, Lim JS, Lee YC, et al. Endosonographic features of gastric ectopic pancreases distinguishable from mesenchymal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 301-7.
8. Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors. *Endoscopy* 1997; 29: 850-3.
9. Souquet JC, Bobichon R. Role of endoscopic ultrasound in the management of submucosal tumours in the esophagus and stomach. *Acta Endoscop* 1996; 26: 307-12.
10. Ponder TB, Collins BT. Fine needle aspiration biopsy of gastric duplication cysts with endoscopic ultrasound guidance. *Acta cytol* 2003; 47: 571-4.
11. Farrell J, Brugge W. Endoscopic mucosal resection for gastric neoplasms. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 4:34-39.
12. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 567-79.
13. Ginès A, Bordas JM, Llach J, Mondelo F, Evia A, Vázquez E, et al. Endoscopic ultrasonography in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gastrointest Endosc* 1999; 49: AB209.
14. Palazzo L, Roseau G. Endosonografía digestiva. Barcelona: Ed. Masson 1998. p. 21-27.
15. Yamada Y, Kida M, Sakaguchi. A study on myogenic tumors of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography with special reference to the differential diagnosis of benign and malignant lesions. *Dig Endosc* 1992; 4: 396-408.
16. Boyce GA, Sivak Jr. MV, Rosch T, et al. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 449-54.
17. Gress F, Schmitt C, Savides T, et al. Interobserver agreement for EUS in the evaluation and diagnosis of submucosal masses. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 71-6.
18. Caletti G, Zani L, Bolondi L, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumor. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 413-8.
19. Kimmey MB, Martin RW, Haggitt RC, et al. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. *Gastroenterology* 1989; 96: 433-41.
20. Chak A, Isenberg G, Kobayashi K, et al. Prospective evaluation of an over-the-wire catheter US probe. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 202-5.
21. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 342-50.
22. Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2003; 35: 127-35
23. Byrne MF, Jowell PS. Gastrointestinal imaging: endoscopic ultrasound. *Gastroenterology* 2002; 122: 1631-48.
24. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc* 2004; 56: 202-5.
25. Levy M, Hammel P, Lamarque D, et al. Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 328-33.
26. Geller A, Wang KK, DiMagno EP. Diagnosis of foregut duplication cysts by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1995; 109: 838-84.
27. Chak A, Canto MI, Rosch T, Dittler HJ, Hawes RH, Lok Tio T, Lightdale CJ, Boyce HW, Schieman J, Carpenter SL, Van Dam J, Kochman ML, Sivak MV Jr. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 468-473.
28. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000; 46: 88-102.
29. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): A review. *Eur J Cancer* 2002; 38(suppl 5): S39-S51.
30. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
31. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003; 16: 366-375.
32. Rossi CR, Mocelin S, Mencarelli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: From a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer* 2003; 107: 171-176.
33. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-664.
34. Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 80-88.
35. Vakil N. Measurement of lesions by endoscopy: an overview. *Endoscopy* 1995; 27: 694-697.
36. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38(suppl 5): S37-S38.

37. Yamada Y, Kida M, Sakaguchi. A study on myogenic tumors of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography with special reference to the differential diagnosis of benign and malignant lesions. *Dig Endosc* 1992; 4: 396-408.
38. Yan H, Marchettini P, Acherman YI, et al. Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol* 2003, 26: 221-228.
39. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appleman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors. A clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with non-aggressive and aggressive clinical behaviors. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 705-714.
40. Mallery S. submucosal tumors and thick gastric folds. *ASGE*-2002. p. 77-81.
41. Karaca C, Turner B, Cizginer S, Forcione D, Brugge W. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial Lesions. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 722-7.
42. Mekky M, Yamao K, Sawaki A, MD, Mizuno N, Hara K, Nafeh M, Osman A, Koshikawa T, Yatabe Y, Bhatia V. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 913-9.