

# Quel futur pour l'EE ?

G. CALETTI, P. FUSAROLI

Gastroenterology Unit, Ospedale di Castel S. Pietro Terme (BO) (Italy)

## What Future for EUS ?

### RÉSUMÉ

L'Echoendoscopie (EE) et la ponction aspiration à l'aiguille fine guide par EE recouvrent une grande variété d'applications diagnostiques et thérapeutiques. Outre les applications bien établies, de nouvelles indications voient le jour. Certaines sont novatrices, développées par des endosonographistes les plus expérimentés avec dans un futur proche, un rôle présumé en pratique clinique. D'autres ne sont que des applications expérimentales, menées sur des modèles animaux ou sur un groupe de patients hautement sélectionnés. Celles-ci ouvrent néanmoins une voie fascinante de recherche sachant toutefois qu'elles ne seront pas rapidement introduites dans la pratique clinique.

### SUMMARY

Endoscopic ultrasonography (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration (FNA) encompass a variety of diagnostic and therapeutic applications. Along with established indications, new indications are emerging. Some are innovative applications, developed by highly experienced endosonographers and with a putative role for clinical practice in the near future. Others are merely experimental applications, carried on in animal models or in highly selected groups of patients, opening up new fascinating areas of research but not for imminent introduction in clinical practice.

### LE FUTUR DE L'EE DIAGNOSTIQUE

Maintes techniques nouvelles et fascinantes ont été décrites et permettront d'élargir encore la précision diagnostique. Nous résumerons certaines d'entre elles ci-dessous (Tableau I).

#### Indications innovantes

Wildi *et al.* [1] ont laissé entrevoir une nouvelle indication de l'EE pour les affections de la tête et du cou, les tumeurs de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx et de la thyroïde. L'EE a modifié la prise en charge dans plus de la moitié des cas, évitant la réalisation de procédures plus invasives telles qu'une médiastinoscopie. Fritscher-Ravens *et al.* [2] ont détecté des abcès médiastinaux dans 89 % des cas de médiastinite postérieure et ont découvert un agent étiologique dans tous les cas (principalement un agent bactérien). Varadarajulu *et al.* [3] ont souligné l'utilité de la PAF-EE pour la mise au point des masses pulmonaires après tentatives infructueuses de prélèvements tissulaires par guidance CT ou par bronchoscopie. En outre, l'exploration hépatique par EE semble réalisable et fiable comme l'ont démontré quelques études [4, 5]. Enfin, Eloubeidi *et al.* [6] ont publié une revue systématique de leur expérience de la PAF-EE des masses surrenaliennes gauches.

TABLEAU I

### LE FUTUR DE L'EE DIAGNOSTIQUE

<b>Indications innovantes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tête, cou, et médiastin</li><li>- Foie, arbre biliaire, et vaisseaux portaux</li><li>- Glande surrénale gauche et rate</li></ul>
<b>Indications expérimentales</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cathétérisme EE-guidé de la veine porte</li><li>- Ponction EE-guidée du canal thoracique</li></ul>
PAF-EE « améliorée » <ul style="list-style-type: none"><li>- Analyse des marqueurs tumoraux des lésions kystiques du pancréas (ACE, CA 72-4, CA 125, CA 19-9 et CA 15-3)</li><li>- Analyse des marqueurs tumoraux des lésions solides du pancréas (TGF-<math>\beta</math>, p53, M1-B, Ki-67, gène mutant K-ras, MUC1, MUC2, DPC-4 et activité télomérase)</li><li>- Analyse des marqueurs tumoraux des ganglions lymphatiques (expression de la télomérase, ACE, CK19, KSI/4, lunx et MUC1, et analyse du gène promoteur de l'hyperméthylation)</li><li>- Analyse des marqueurs tumoraux des tumeurs sous-muqueuses (CD-34, c-kit, S-100, actine musculaire et Ki-67 LI)</li><li>- Aiguille Trucut</li></ul>

#### Indications expérimentales

Lai *et al.* [7] ont pu réaliser le cathétérisme du tronc porte avec une aiguille de 22 gauge chez le porc normal et chez le porc avec une hypertension portale. A

Tirés à part : P<sup>r</sup> G. CALETTI, Chief of Gastroenterology Unit, University of Bologna, AUSL di Imola, Ospedale di Castel S. Pietro Terme, Viale Oriani 1, 40024 Castel S. Pietro Terme (BO) (Italy).

Mots-clés : aspiration à l'aiguille fine, écho-endoscopie (EE), EE thérapeutique.

Key words : endoscopic ultrasonography, EUS, therapeutic EUS, fine needle aspiration

la différence du cathétérisme transhépatique, le cathétérisme guidé par EE fut possible chez tous les animaux avec dans la majorité des cas, obtention d'un tracé de haute qualité de la pression au sein de la veine porte.

Parasher *et al.* [8] ont démontré qu'il était possible d'identifier et de ponctionner le canal thoracique par EE chez le porc. La procédure a réussi chez 3 animaux sous contrôle fluoroscopique. Cette technique pourrait élargir les indications dans les cas précis où un prélèvement de liquide lymphatique et/ou une lymphangiographie s'avèrent nécessaires dans un but diagnostique, thérapeutique et également dans un but de recherche.

## Augmentation de la performance des PAF-EE

### Lésions pancréatiques

Brugge *et al.* [9] ont fait le compte rendu d'une large étude multicentrique sur les kystes pancréatiques. Cette étude a colligé les données de l'imagerie EE, de la cytologie du liquide kystique, et des marqueurs tumoraux dosés dans ces liquides (ACE, CA 72-4, CA 125, CA 19-9 et CA 15-3). La concentration moyenne et médiane de l'ACE dosé sur les liquides kystiques pour tous les kystes mucineux était significativement supérieure à celle de toutes les autres lésions kystiques non mucineuses (seuil optimal à 192 ng/ml).

Chen *et al.* [10] ont réalisé des analyses immunohistochimiques afin de rechercher la présence de p53 et de Ml-B au sein des lésions pancréatiques et ont découvert que l'expression de ces marqueurs correspondait dans tous les cas aux données fournies par la cytologie. De façon plus marquante, l'immunohistochimie améliorait le diagnostic de malignité de 33 % de la PAF-EE. Tada *et al.* [11] ont réalisé une analyse semi quantitative du gène mutant K-ras dans les prélèvements obtenus par PAF-EE. L'analyse du K-ras combinée à la cytologie augmentait la précision globale dans la détection de la malignité. Chhieng *et al.* [12] ont réalisé des colorations immunologiques de blocs de cellules obtenues par PAF-EE avec un anticorps monoclonal dirigé contre la MUC1 et la MUC2. Leurs résultats suggèrent que la MUC1 peut être utilisée comme marqueur auxiliaire dans la détection des carcinomes pancréatiques ductulaires. D'autre part, des résultats contradictoires ont été rapportés par Hollerbach *et al.* [13] qui n'ont pu démontrer une quelconque corrélation entre la surexpression de la MUC et la malignité chez 32 patients consécutifs ayant des lésions pancréatiques. Enfin, Mishra *et al.* [14] ont rapporté de très bons résultats grâce à l'évaluation de l'activité télomérase (qui est virtuellement absente des cellules somatiques humaines normales). Cette activité télomérase était significativement associée au diagnostic de cancer ( $p < 0.0001$ ).

### Ganglions lymphatiques

Il est de plus en plus évident que des micrométastases sont présentes dans plus de 50 % des ganglions lymphatiques. Cette présence ne peut être détectée

par les méthodes standard. Wallace *et al.* [15] ont obtenu du matériel adéquat pour l'analyse de l'ARN dans le but de déterminer l'expression de la télomérase dans 87/100 aspirats de ganglions lymphatiques provenant de 39 patients porteurs d'un cancer pulmonaire non à petites cellules. Près d'un tiers des adénopathies dites négatives à l'analyse anatomopathologique exprimait une activité télomérasique. Pellisé *et al.* [16] ont montré que l'analyse du gène promoteur de l'hyperméthylation était utile pour améliorer la sensibilité dans la détection de micro métastases au sein des adénopathies de patients ayant un cancer digestif ou un cancer pulmonaire non à petites cellules.

### Aiguilles Trucut

Larghi *et al.* [17] ont testé une nouvelle aiguille trucut récemment commercialisée. Ce type d'aiguille est dédié à l'obtention d'échantillons tissulaires pour l'analyse histologique de tissus prélevés sous guidance EE. La biopsie par aiguille EE-trucut (BAT-EE) fut concluante chez les 13 patients porteurs de masses pancréatiques corporeales ou caudales. En revanche, en cas de lésion céphalique, la ponction tissulaire ne put être réalisée que chez 4 des 10 patients. Quand l'évaluation se limitait aux cas réussis, la BAT-EE permettait d'obtenir des fragments tissulaires de 11 mm de longueur et un diagnostic correct dans 87 % des cas.

## LE FUTUR DE L'EE THÉRAPEUTIQUE

### Applications innovantes

Même si, dans l'immédiat, ces indications ne seront pas largement appliquées en pratique clinique, il faut les considérer comme une anticipation des possibilités réalisables et fascinantes des nouvelles techniques thérapeutiques EE (Tableau II).

TABLEAU II  
LE FUTUR DE L'EE THÉRAPEUTIQUE

<p><b>Applications innovantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cholangiographie et drainage canalaire</li> <li>- Pancréatographie et drainage canalaire</li> <li>- Drainage de liquide/collections nécrotiques</li> </ul>
<p><b>Applications expérimentales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Techniques d'injection : thérapie immunitaire, virale et génique (Cytoimplant, ONYX-015, TNFerade)</li> <li>- Techniques d'injection : éthanol, implants radiques</li> <li>- Techniques interventionnelles : ablation tumorale, sutures, création d'anastomoses</li> </ul>

### Cholangiographie et drainage canalaire

Kahaleh *et al.* [18] furent capables de ponctionner une voie biliaire dilatée et d'en réaliser un cholangiogramme chez 5 patients avec ictère obstructif et chez lesquels les tentatives par CPRE avaient été un échec. Après l'obtention d'un cholangiogramme, un

fil guide fut inséré dans la voie biliaire, ce qui permit de réaliser les manœuvres classiques de dilatation et la création d'une fistule cholédoco-entérique avec décompression biliaire dans tous les cas. La seule complication a été une péritonite chez un patient, qui a été simplement traitée par drainage percutané.

#### *Pancréatographie et drainage canalaire*

François *et al.* [19] ont inclus 4 patients algiques ayant une dilatation du wirsung provoquée par une pancréatite chronique sévère. Une aiguille fut insérée au travers de la paroi gastrique sous contrôle EE dans le canal pancréatique proximal dilaté. Après réalisation d'une pancréatographie, un fil guide fut inséré jusqu'à obtention d'une boucle au sein du canal. Une gaine diathermique fut ensuite poussée sur le fil guide au travers du parenchyme pancréatique fibrotique. Finalement, une prothèse fut placée pour maintenir l'ouverture de la fistule. Les signes cliniques et les plaintes des patients ont progressivement régressé. Aucune complication n'est survenue. Un seul cas de migration de prothèse est survenu au 7<sup>e</sup> mois de suivi clinique et ne nécessita pas de traitement puisque les plaintes étaient modérées et facilement contrôlées.

#### **Applications expérimentales**

##### *Techniques d'injection : traitements immunologiques, viraux et géniques*

La première tentative d'injection d'un agent thérapeutique sous contrôle EE dans une lésion tumorale fut décrite par Chang *et al.* [20]. Bedford *et al.* [21] ont employé une technique similaire pour l'injection d'ONYX-015, un adénovirus modifié qui se réplique préférentiellement dans les cellules tumorales. Tout récemment, Chang *et al.* [22] ont présenté un nouveau traitement de transfert génique, la TNFerade, qui fut délivrée chez des patients souffrant de cancers pancréatiques non résecables soit sous contrôle EE soit par voie transcutanée sous contrôle échographique. Dans l'ensemble, 47 % des patients étaient encore en vie sans signe de progression de la maladie au troisième mois du suivi, 31 % ont vu une réduction de plus de 25 % de leur masse tumorale et 11 % de plus de 50 % de celle-ci.

##### *Techniques d'injection : éthanol, implants radioactifs*

Barclay *et al.* [23] ont décrit le premier cas d'injection d'éthanol guidée par EE pour une métastase hépatique solide et dont la localisation empêchait l'abord percutané. Ashida *et al.* [24] ont démontré que ce type d'injection d'éthanol était également possible en toute sécurité au sein de lésions pancréatiques. Thompson *et al.* [25] ont réalisé une technique originale de lavage guidé par EE de cystadénome pancréatique avec de l'éthanol.

Doniec *et al.* [26] ont décrit la possibilité de réaliser une brachythérapie interstitielle des cancers anaux et péri-anaux par insertion sous contrôle EE d'implants de HDR-<sup>192</sup>Iridium. Les résultats furent remarquables avec régression tumorale complète dans tous les cas. Le taux de complication fut bas : survinrent deux ulcères radiques de l'anus dont l'un cicatrisa sous traitement conservateur.

##### *Techniques interventionnelles : ablation tumorale, sutures, création d'anastomoses*

Certains auteurs ont réalisé des traitements d'ablation tumorale sous contrôle EE. Goldberg *et al.* [27] ont rapporté leur première expérience d'ablation par radiofréquence dans un modèle animal. Tout d'abord, le pancréas était localisé par EE et ensuite ponctionné par voie transgastrique avec application de courant pendant 6 minutes. Les auteurs estiment que cette technique pourrait contribuer à la prise en charge thérapeutique des petites tumeurs neuroendocrines et à la prise en charge palliative des cancers pancréatiques non réséquables.

Récemment, Chun *et al.* [28] ont rapporté la possibilité de réaliser en toute sécurité un traitement photodynamique guidé par EE sur le pancréas dans un modèle porcin.

Une procédure fascinante, entièrement réalisée sous contrôle EE, de cure anti-reflux a été décrite par Fritscher-Ravens *et al.* [29]. Un instrument de suture endoscopique fut utilisé, permettant la pose de points de suture par le canal opérateur d'un échoendoscope à la profondeur souhaitée dans le ligament arqué médian et dans la partie droite du pilier du diaphragme. Les points furent reliés aux autres points placés juste en dessous de la paroi de sphincter œsophagien inférieur et verrouillé contre la paroi gastrique. La pression moyenne du sphincter œsophagien inférieur était de 11 mmHg avant le placement des points et de 21 mmHg après leur placement ( $p = 0.0002$ ). Cependant, les auteurs souhaitent la réalisation d'études cliniques complémentaires avant d'affirmer que ce procédé assisté par EE offre plus d'avantages que les procédés anti-reflux conventionnels laparoscopiques ou endoluminaux.

Enfin, des techniques guidées par EE pour la création d'anastomoses permanentes entre des organes creux ont été décrites. Fritscher-Ravens *et al.* [30] ont développé un instrument permettant de suturer à n'importe quelle profondeur sous contrôle EE permettant ainsi une fixation aux organes adjacents. Les auteurs spéculent que ces types d'interventions sous contrôle EE, pourraient même être réalisés quand l'accès est limité à un seul côté, et être une alternative à la chirurgie pour le drainage instantané de lésions obstructives.

## RÉFÉRENCES

- Wildi SM, Fickling WE, Day TA, Cunningham CD 3rd, Schmulewitz N, Varadarajulu S, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of neoplasms of the head and neck. *Endoscopy* 2004; 36: 624-30.
- Fritscher-Ravens A, Schirrow L, Pothmann W, Knofel WT, Swain P, Soehendra N. Critical care transesophageal endosonography and guided fine-needle aspiration for diagnosis and management of posterior mediastinitis. *Crit Care Med* 2003; 31: 126-32.
- Varadarajulu S, Hoffman BJ, Hawes RH, Eloubeidi MA. EUS-guided FNA of lung masses adjacent to or abutting the esophagus after unrevealing CT-guided biopsy or bronchoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 293-7.
- Prasad P, Schmulewitz N, Patel A, Varadarajulu S, Wildi SM, Roberts S, et al. Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 49-53.
- DeWitt J, LeBlanc J, McHenry L, Ciaccia D, Imperiale T, Chappo J, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1976-81.
- Eloubeidi MA, Seewald S, Tamhane A, Brand B, Chen VK, Yasuda I, et al. EUS-guided FNA of the left adrenal gland in patients with thoracic or GI malignancies. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 627-33.
- Lai L, Poneris J, Santilli J, Brugge W. EUS-guided portal vein catheterization and pressure measurement in an animal model: a pilot study of feasibility. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 280-3.
- Parasher VK, Hernandez LV, Leveen RF, Mladinich CR, Nonabur V, Bhutani MS. Lymph sampling and lymphangiography via EUS-guided transesophageal thoracic duct puncture in a swine model. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 564-7.
- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330-6.
- Chen SL, Venegas R, French S, Le T, Lee H, Feng J, et al. Does immunohistochemical staining improve the diagnostic yield of endoscopic ultrasonography-guided fine needle pancreatic aspirates? *Gastrointest Endosc* 2003; 57: AB237.
- Tada M, Komatsu Y, Kawabe T, Sasahira N, Isayama H, Toda N, et al. Quantitative analysis of K-ras gene mutation in pancreatic tissue obtained by endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration: clinical utility for diagnosis of pancreatic tumor. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2263-70.
- Chhieng DC, Benson E, Eltoun I, Eloubeidi MA, Jhala N, Jhala D, et al. MUC1 and MUC2 expression in pancreatic ductal carcinoma obtained by fine-needle aspiration. *Cancer* 2003; 99: 365-71.
- Hollerbach S, Brasch F, Junker K, Kosciesza S, Reiser Jr. M, Topalidis T, et al. Accuracy of histology, cytology, and immunohistochemistry (DPC-4, Muc-1) in EUS-guided pancreatic biopsies. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: AB95.
- Mishra G, Case D, Zhao M, Bridgers D, Pineau B, Sweeney J, et al. Assessment of telomerase activity in samples obtained from pancreatic lesions by endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) is clinically useful. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: AB223.
- Wallace MB, Block M, Hoffman BJ, Hawes RH, Silvestri G, Reed CE, et al. Detection of telomerase expression in mediastinal lymph nodes of patients with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1670-5.
- Pellise M, Castells A, Gines A, Agrelo R, Sole M, Castellvi-Bel S, et al. Detection of lymph node micrometastases by gene promoter hypermethylation in samples obtained by endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4444-9.
- Larghi A, Verna EC, Stavropoulos SN, Rotterdam H, Lightdale CJ, Stevens PD. EUS-guided trucut needle biopsies in patients with solid pancreatic masses: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 185-90.
- Kahaleh M, Yoshida C, Kane L, Yeaton P. Interventional EUS cholangiography: A report of five cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 138-42.
- Francois E, Kahaleh M, Giovannini M, Matos C, Devière J. EUS-guided pancreaticogastrostomy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 128-33.
- Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, Kurosaki TT, Casey LR, Leung EC, et al. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (Cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1325-35.
- Bedford RA, Hecht R, Lahoti S, Abbruzzese L, So L, Kim D. Tolerability and efficacy of direct injection of pancreatic adenocarcinomas with ONYX-015 under endoscopic ultrasound (EUS) guidance. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: AB97.
- Chang KJ, Senzer N, Chung T, Hecht JR, Vogel S, Rosemurgy A, et al. A novel gene transfer therapy against pancreatic cancer (TNFerade) delivered by endoscopic ultrasound (EUS) and percutaneous guided fine needle injection (FNI). *Gastrointest Endosc* 2004; 59: AB92.
- Barclay RL, Perez-Miranda M, Giovannini M. EUS-guided treatment of a solid hepatic metastasis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 266-70.
- Ashida R, Yamao K, Matsumoto K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, et al. Experimental study of endoscopic ultrasound guided ethanol injection in the pancreas: novel strategy for pancreatic lesion. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: AB212.
- Thompson CC, Bounds BC, Brugge WR. EUS-guided ethanol lavage of pancreatic cystadenomas: a pilot study to assess safety and effect. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: AB242.
- Doniec MJ, Loehnert MS, Kovacs G, Kremer B, Grimm HA. Rectal EUS guided HDR-brachytherapy in patients with anal and perianal malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: AB106.
- Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 392-401.
- Chan HH, Nishioka NS, Mino M, Lauwers GY, Puricelli WP, Collier KN, et al. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 95-9.
- Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mukherjee D, Yazaki E, Park PO, Mills T, et al. Transgastric gastropexy and hiatal hernia repair for GERD under EUS control: a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 89-95.
- Fritscher-Ravens A, Mosse A, Mills TN, Mukherjee D, Park PO, Swain P. A through-the-scope device for suturing and tissue approximation under EUS control. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 737-42.

## THE FUTURE OF DIAGNOSTIC EUS

Many new fascinating techniques have been described that widen the field of application of EUS and enhance its diagnostic accuracy (Table I). Some of these are summarized below.

## Innovative indications

Wildi et al. [1] probably disclosed a new indication for EUS regarding head and neck diseases, such as tumors of the oropharynx, hypopharynx, larynx, and thyroid. EUS changed the management in more than half of the patients preventing more invasive proce-

TABLE I  
THE FUTURE OF DIAGNOSTIC EUS

<b>Innovative indications</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Head, neck, and mediastinum</li> <li>- Liver, biliary tree, and portal vessels</li> <li>- Left adrenal gland and spleen</li> </ul>
<b>Experimental indications</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- EUS-guided portal vein catheterization</li> <li>- EUS-guided puncture of the thoracic duct</li> </ul>
<b>« Enhanced » EUS-FNA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancreatic cystic lesions tumor markers analysis (CEA, CA 72-4, CA 125, CA 19-9 and CA 15-3)</li> <li>- Pancreatic solid lesions tumor markers analysis (TGF-beta, p53, M1-B, Ki-67, mutant K-ras gene, MUC1, MUC2, DPC-4, and telomerase activity)</li> <li>- Lymph nodes tumor markers analysis (expression of telomerase, CEA, CK19, KS1/4, lunx and MUC1, and hypermethylation gene promoter analysis)</li> <li>- Submucosal tumors tumor markers analysis (CD-34, c-kit, S-100, muscle actin and Ki-67 LI)</li> <li>- Trucut needle</li> </ul>

dures such as mediastinoscopy. Fritscher-Ravens et al. [2] were able to detect mediastinal abscesses in 89 % of the cases of posterior mediastinitis and detect an etiological agent in all of them (mainly bacterial). Varadarajulu et al. [3] described the utility of EUS-FNA of lung masses after unsuccessful attempts by CT-guided or bronchoscopic tissue sampling. Moreover, liver exploration with EUS seems to be feasible and reliable as demonstrated by a few studies [4-5]. Finally, Eloubeidi et al. [6] published a systematic review of their experience in EUS-FNA of left adrenal gland masses.

#### Experimental indications

Lai et al. [7] tested the feasibility of EUS-guided portal vein catheterization with a 22-gauge needle in normal pigs and in pigs with portal hypertension. Baseline EUS-guided catheterization was possible in all animals unlike transhepatic catheterization; high quality portal vein pressure tracings were obtained in the majority of cases.

Parasher et al. [8] assessed the feasibility of EUS identification and puncture of the thoracic duct in a swine model. The procedure was attempted successfully in 3 animals under fluoroscopy. This technique could disclose a variety of indications where lymph sampling and/or lymphangiography are needed, including diagnostic, therapeutic, and research purposes.

#### « Enhanced » EUS-FNA

##### Pancreatic lesions

Brugge et al. [9] reported the results of a large multicenter trial on pancreatic cysts that prospectively collected the results of EUS imaging, cyst fluid cytology, and cyst fluid tumor markers (CEA, CA 72-4, CA 125, CA 19-9 and CA 15-3). They found that the mean and median cyst fluid CEA concentration for all mucinous

cysts were significantly greater than the mean and median CEA concentration for all non-mucinous cystic lesions (optimal cutoff at 192 ng/ml).

Chen et al. [10] performed immunohistochemical analyses to test p53 and M1-B in pancreatic lesions and found that expression of these cell markers had 100 % correlation with both benign and malignant cytology. More importantly, immunohistochemistry improved the diagnostic yield of malignancy of EUS-FNA by 33 %. Tada et al. [11] analyzed semi quantitatively mutant K-ras gene in the specimens obtained by EUS-FNA. They found that combination of K-ras analysis with cytology increased the overall accuracy for detection of malignancy. Chhieng et al. [12] immunostained cell blocks of pancreatic EUS-FNA with a monoclonal antibody directed against MUC1 and MUC2. Their results suggest that MUC1 can be used as an ancillary marker for recognizing pancreatic ductal carcinoma. On the other hand, conflicting results were reported by Hollerbach et al. [13] who failed to demonstrate any correlation between MUC1 overexpression and malignancy in 32 consecutive patients with pancreatic lesions. Finally, Mishra et al. [14] reported very good results by the assessment of telomerase activity (which is virtually absent from normal human somatic cells) describing that telomerase was significantly associated with a cancer diagnosis ( $p < 0.0001$ ).

##### Lymph nodes

There is growing evidence that micrometastases are present in up to 50 % of lymph nodes, which cannot be detected with standard pathological methods. Wallace et al. [15] obtained adequate material for RNA analysis to determine the expression of telomerase in 87/100 lymph node aspirates from 39 patients with non-small cell lung cancer. They found that almost one third of pathologically negative lymph nodes expressed telomerase. Pellise et al. [16] showed that hypermethylation gene promoter analysis was useful to increase sensitivity of EUS-FNA from lymph nodes for the detection of micrometastases in patients with gastrointestinal and non-small cell lung cancer.

##### Trucut needle

Larghi et al. [17] tested a new trucut needle that has recently entered the market for EUS-guided histologic tissue analysis. EUS-trucut needle biopsy (EUS-TNB) was successful in all 13 patients with masses in the body or tail of the pancreas but only in 4 of 10 patients with masses in the head of the pancreas. When the calculation was limited to the successful cases, EUS-TNB allowed a correct diagnosis in 87 % of cases providing tissue fragments up to 11 mm in length.

## THE FUTURE OF THERAPEUTIC EUS

### Innovative applications

These indications are not ready for widespread clinical use yet, but should be regarded as an anticipation of the fascinating, as well as feasible, potential new therapeutic EUS (Table II).

TABLE II  
THE FUTURE OF THERAPEUTIC EUS

<p><b>Innovative applications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cholangiography and duct drainage</li> <li>- Pancreatography and duct drainage</li> <li>- Drainage of liquid/necrotic collections</li> </ul>
<p><b>Experimental applications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Injective techniques : immune, viral and genetic therapy (Cytoimplant, ONYX-015, TNFerade)</li> <li>- Injective techniques : ethanol, radiation seeds</li> <li>- Interventional techniques : tumor ablation, suturing, anastomoses formation</li> </ul>

### Cholangiography and duct drainage

Kahaleh et al. [18] were able to puncture a dilated common bile duct and perform a cholangiography in 5 patients with obstructive jaundice and previous unsuccessful attempts with ERCP. Having obtained a cholangiogram, they inserted a guide wire in the bile duct, which allowed subsequent maneuvers to enlarge the puncture to form an enterocholedochal fistula that was used for interventions that resulted in biliary decompression in all the cases. As for complications, one patient developed peritonitis which was managed successfully with percutaneous drainage of ascites.

### Pancreatography and duct drainage

François et al. [19] enrolled 4 patients with pain and pancreatic duct dilation caused by severe chronic pancreatitis. A needle was advanced under EUS control through the stomach into the dilated proximal pancreatic duct and then, after a pancreatography was obtained, a guide wire was introduced and looped inside the duct. Subsequently, a diathermic sheath was advanced through the fibrotic pancreatic parenchyma over the guidewire. Finally, a stent was placed that maintained fistula patency and gradually led to improvement of patients' signs and symptoms. No complications were encountered; in one case stent migration occurred at 7-month follow-up that did not require further treatment because the symptoms were mild and easily controlled.

### Experimental applications

Injective techniques : immune, viral, and genetic therapy

The first attempt of EUS-guided fine needle injection (FNI) of a therapeutic agent into a tumoral lesion was described by Chang et al. [20]. Bedford et al. [21] used a similar technique to inject ONYX-015, a modified adenovirus which preferentially replicates in tumor cells. Very recently, Chang et al. [22] presented a novel gene transfer therapy, TNFerade, which was delivered either via EUS-FNI or via percutaneous injection in patients with unresectable pancreatic cancer. Overall, 47 % of patients were alive without disease progression at 3-month follow-up, 31 % experienced > 25 % reduction in tumor area and 11 % experienced > 50 % reduction in tumor area.

Injective techniques : ethanol, radiation seeds

Barclay et al. [23] reported the first case of EUS-guided ethanol injection for a solid hepatic metastasis, the location of which precluded percutaneous treatment. Ashida et al. [24] demonstrated that EUS-FNI of ethanol is also feasible and safe in the pancreas. Thompson et al. [25] performed an original technique of EUS-guided ethanol lavage of pancreatic cystadenoma.

Doniec et al. [26] described the feasibility of EUS-guided interstitial HDR-<sup>192</sup>Iridium brachytherapy for anal and perianal malignancies. The results were remarkable: complete tumor regression was achieved by EUS-guided radiation seeds implantation in all cases. Complication rate was low : two radiogenic anal ulcers occurred, of which one could be healed conservatively.

Interventional techniques : tumor ablation, suturing, anastomoses formation

Some authors performed EUS-guided ablation therapies. Goldberg et al. [27] reported the first experience of EUS-guided radiofrequency ablation in an animal model. The pancreas was localized with EUS and punctured through a transgastric approach, delivering current for 6 minutes. The authors maintain that potential clinical applications of this technique include management of small neuroendocrine tumors and palliation of unresectable pancreatic cancer.

Recently Chun et al. [28] reported the feasibility and safety of EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas in a porcine model.

A fascinating entirely EUS-guided antireflux procedure was described by Fritscher-Ravens et al. [29]. An endoscopic sewing device was used, allowing stitches to be placed through the accessory channel of the echoendoscope at any desired depth in the median arcuate ligament and part of the right crus. Stitches were tied together with stitches placed just beyond the wall of the lower esophageal sphincter and locked against the gastric wall. Median lower esophageal sphincter pressure was 11 mmHg before and 21 mmHg after stitch placement ( $p = 0.0002$ ). However, the authors claim that careful clinical studies are needed to assess whether an EUS-assisted antireflux procedure offers advantages over conventional laparoscopic or current endoluminal endoscopic antireflux procedures.

Finally, EUS-guided techniques for formation of permanent anastomoses between hollow organs were described. Fritscher-Ravens et al. [30] developed a suturing device for suturing under EUS control to any desired depth and to allow fixation of adjacent hollow organs. The authors speculate that these EUS-guided interventions, that can be performed also when access is limited to a single side, will be a feasible and safe alternative to surgery in patients with obstructing lesions, allowing instant drainage.