
TEZĂ DE DOCTORAT

Aportul diagnostic al biopsiei ghidate prin ecoendoscopie în afecțiunile hepatice focale

Doctorand **Vlad Andrei Ichim**

Conducător de doctorat Prof. em. dr. **Petru Adrian Mircea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Diagnosticul leziunilor hepatice focale prin mijloace (tehnici) imagistice non-invazive	17
1.1. Tumori hepatice maligne primare	17
1.2. Tumori hepatice maligne secundare (metastaze)	23
1.3. Tumori hepatice benigne	24
1.4. Limitele metodelor imagistice non-invazive în diagnosticul tumorilor hepatice	26
2. Diagnosticul leziunilor hepatice focale prin biopsie ecoghidată	27
2.1. Biopsia tumorală hepatică ecoghidată percutană	27
2.1.1. Indicații	27
2.1.2. Metodologie	29
2.1.3. Performanțe și utilitate	30
2.2. Biopsia tumorală hepatică ghidată prin ecoendoscopie	31
2.2.1. Indicațiile biopsiei tumorale hepatice ghidată ecoendoscopic	31
2.2.2. Evaluare pacientului	32
2.2.3. Considerații tehnice	33
2.2.4. Performanțele biopsiei tumorale hepatice ghidată ecoendoscopic	35
2.2.5. Complicațiile biopsiei tumorale hepatice ghidată ecoendoscopic	36
2.2.6. Avantajele și limitele ghidajului ecoendoscopic pentru diagnosticul leziunilor hepatice focale	36
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Metodologie generală	41
2.1. Designul studiilor și culegerea datelor	41
2.2. Locația și infrastructura de cercetare	42
2.3. EUS-FNA a leziunilor hepatice focale - procedura	43
2.4. Analiza statistică	46

3. Studiul 1 - Utilitatea diagnostică a biopsiei ghidate ecoendoscopic pentru leziunile focale hepatice (review sistematic)	47
3.1. Introducere	47
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	47
3.3. Material și metodă	48
3.4. Rezultate	49
3.5. Discuții	52
3.6. Concluzii	57
4. Studiul 2 - Acuratețea diagnostică a biopsiei ghidate ecoendoscopic pentru leziunile focale hepatice	59
4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	60
4.3. Material și metodă	60
4.4. Rezultate	61
4.5. Discuții	70
4.6. Concluzii	74
5. Studiul 3 - Impactul biopsiei ghidate ecoendoscopic a metastazelor hepatice în managementul pacienților oncologici	75
5.1. Introducere	75
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	76
5.3. Material și metodă	76
5.4. Rezultate	77
5.5. Discuții	79
5.6. Concluzii	85
6. Concluzii generale	87
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	89
REFERINȚE	91
ANEXE	104

Cuvinte cheie: ecoendoscopie, puncție aspirativă cu ac fin, tumori hepatice

Introducere

Descoperirea incidentală a unor leziuni focale hepatice este o situație frecvent întâlnită în cadrul examinărilor imagistice abdominale din practica de zi cu zi. Odată ce o astfel de leziune este identificată, adesea sunt necesare investigații suplimentare. La ora actuală există numeroase metode imagistice și teste serologice utilizate pentru evaluarea tumorilor hepatice, însă puncția-biopsie continuă să aibă un rol important în diagnosticarea și stabilirea conduitei terapeutice în anumite situații. Aceasta din urmă se poate efectua prin mai multe aborduri: percutan, chirurgical și, mai nou, ecoendoscopic. În ultimele două decenii, ecoendoscopia și-a dovedit utilitatea în diagnosticul și stadializarea tumorilor gastro-intestinale, iar asocierea acesteia cu puncția aspirativă cu ac fin a dus la creșterea aplicabilității și performanțelor metodei.

În prezent, datele legate de rolul și performanțele biopsiei tumorale hepatice ghidate ecoendoscopic sunt încă limitate și nu există un algoritm diagnostic precis, adoptat la scară largă, care să includă și biopsia hepatică ecoghidată prin ecoendoscopie (EUS-LB) ca variantă de biopsiere. Aceasta este considerată o alternativă la biopsia percutană/chirurgicală, iar decizia de a o prefera față de celelalte metode rămâne la latitudinea medicului curant. În general, se recomandă în situații în care rezultatul histopatologic schimbă conduita terapeutică, iar leziunea este greu accesibilă percutan sau atunci când au existat tentative eșuate de biopsiere percutană.

Obiectivul principal al acestui proiect a fost de a evalua performanțele abordului ghidat ecoendoscopic al biopsiei în diagnosticul bolilor hepatice focale și impactul pe care această procedură îl poate avea în managementul pacienților oncologici cu metastaze hepatice.

Stadiul actual al cunoașterii

„Stadiul actual al cunoașterii” este prima parte a acestei teze și abordează sintetic cele mai importante date din literatură în ceea ce privește metodele de diagnostic al leziunilor focale hepatice. Partea generală a tezei cuprinde 2 capitole care aduc în prim plan aspecte legate de diagnosticul leziunilor hepatice focale prin mijloace imagistice non-invazive precum și prin biopsie ecoghidată transabdominal sau ecoendoscopic.

Contribuția personală

Contribuția personală include 3 studii cu teme care nu au fost abordate în literatura autohtonă până la momentul redactării acestei teze. Primul este o analiză (review) de tip sistematic care evaluează datele din literatura de specialitate legate de practica și rezultatele EUS-LB. Al doilea studiu este o cercetare de tip prospectiv care a urmărit 80 de pacienți cărora li s-a efectuat biopsie tumorală hepatică prin ghidaj ecoendoscopic, iar cel de-al treilea studiu evaluează impactul biopsiei ghidate ecoendoscopice a metastazelor hepatice în managementul pacienților oncologici.

Premisele acestei lucrări au pornit de la observarea beneficiilor diagnostice pe care le oferă biopsia ghidată ecoendoscopic a leziunilor focale hepatice, dar și a datelor limitate din literatura de specialitate cu privire la aceasta.

Scopul lucrării a fost de a efectua o cercetare care să evalueze datele prezente în literatură până la ora actuală și, de asemenea, de a evalua performanțele biopsiei ghidate ecoendoscopice în serviciul nostru.

Astfel, am stabilit următoarele **obiective**:

- Evaluarea datelor existente în literatura de specialitate cu privire la randamentul diagnostic, ratele de complicații și particularitățile tehnice ale metodei.
- Efectuarea unei cercetări prospective centrată pe biopsia ghidată ecoendoscopic a leziunilor focale hepatice.
- Evaluarea impactului biopsiei ghidate ecoendoscopice a metastazelor hepatice în managementul pacienților oncologici.

Studiu 1. Randamentul diagnostic al biopsiei ghidate ecoendoscopice a leziunilor focale hepatice

Obiectivul studiului nostru a fost de a efectua o analiză (review) sistematică a studiilor publicate pe acest subiect pentru a putea ajunge la concluzii cu o valoare statistică semnificativă. S-au evaluat acuratețea diagnostică, profilul de siguranță, instrumentarul folosit în relație cu performanța diagnostică precum și diferite particularități ale procedurii care reies din studiile incluse în analiză.

Material și metodă: am efectuat o căutare PUBMED folosind cuvintele cheie „endoscopic ultrasound liver biopsy” și „endoscopic ultrasound liver FNA”. S-au evaluat pentru eligibilitate titlurile și rezumatele publicate până în luna martie 2018 și toate articolele relevante pentru acest subiect au fost selectate. A fost evaluat textul complet al studiilor relevante identificate și, în final, au fost incluse în analiză 9 studii.

Rezultate: cele 9 studii selectate au inclus un total de 1207 de pacienți dintre care 414 au efectuat EUS-FNA pentru leziuni focale hepatice. Rata de acuratețe diagnostică a variat între 80-100% și achiziția tisulară s-a făcut cu ace de 22G respectiv 25G în doua studii. În 7/9 studii nu au existat complicații. Între studiile evaluate s-a remarcat ideea că EUS prezintă o ușoară superioritate față de CT în detecția leziunilor infracentimetrice.

Concluzii: EUS-FNA este o procedură practică, sigură, ce oferă o acuratețe diagnostică ridicată în cazul leziunilor tumorale. În urma evoluțiilor tehnice recente ale EUS, aceasta a demonstrat o ușoară superioritate în detectarea leziunilor hepatice focale în comparație cu CT sau US, iar combinată cu capacitatea de a permite prelevarea unor probe de țesut, se dovedește a fi un instrument diagnostic extrem de util. Putem concluziona că EUS-FNA de la nivelul leziunilor focale hepatice poate fi de ajutor în gestionarea unui subset de pacienți pentru care abordarea percutană eșuează sau este dificilă. Cu toate acestea, nu înseamnă că EUS-FNA poate înlocui complet biopsia percutanată. Prin urmare, este nevoie de studii suplimentare pentru a stabili algoritmi ce decid care modalitate este mai eficientă pentru fiecare pacient.

Studiul 2. Acuratețea diagnostică a biopsiei ghidate ecoendoscopic pentru leziunile focale hepatice

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua performanțele EUS-FNA în diagnosticul tumorilor hepatice, cu accent pe acuratețea diagnostică și calitatea histologică a specimenelor prelevate.

Material și metodă: În acest studiu prospectiv am urmărit 80 de pacienți consecutivi cărora li s-a efectuat EUS-FNA pentru evaluarea leziunilor hepatice în instituția noastră, între august 2017 și martie 2021. Indicația manoperei invazive a fost prezența tumorilor hepatice cu fereastră ecografică nesatisfăcătoare pentru o biopsie percutană ecoghidată sau tumori pentru care s-a efectuat biopsia percutană, dar cu rezultat neconcludent, la pacienți pentru care obținerea rezultatului histopatologic era probabil în măsură să schimbe conduita terapeutică. Indicațiile au fost stabilite urmând recomandările Societății Europene de Endoscopie Gastrointestinală.

Rezultate: La 78/80 (97%) dintre pacienți, rezultatele EUS-FNA au fost diagnostice în timp ce în două cazuri fragmentele obținute au fost insuficiente pentru analiză histologică corespunzătoare. Anatomopatologul a solicitat rebiopsiere în caz de persistență a suspiciunii de malignitate, deși nu a fost cazul, aspectul leziunilor fiind staționar în evoluție. În acest studiu, acuratețea diagnostică a fost de 0.97.

Dintre cei 80 de pacienți, 63% au prezentat tumori hepatice secundare, 31% tumori hepatice primitive, 3% leziuni hepatice benigne, iar la 3% nu s-a ajuns la

diagnostic în urma biopsiei. Cel mai frecvent diagnostic a fost cel de adenocarcinom pancreatic metastatic, care a reprezentat 20% din cazuri.

Fragmentele întregi ("core") sunt superioare prin faptul că păstrează arhitectura celulară, crescând astfel acuratețea diagnostică. Acuratețea diagnostică a fost superioară pentru fragmentele "core" (chi-pătrat, $p=0.01$)

Porțiunea postero-superioară a lobul drept hepatic este mai greu accesibilă din cauza departării față de tubul digestiv și, implicit, față de sonda ultrasonografică a ecoendoscopului. Am urmărit acuratețea diagnostică a procedurii în funcție de localizarea tumorii și am demonstrat că nu există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic. Diametrul leziunilor biopsiate a variat de la 8 mm la 112 mm și nu s-a găsit o diferență semnificativă între acuratețea diagnostică în relație cu dimensiunea tumorală. Rata de apariție a complicațiilor post EUS-FNA de la nivelul leziunilor focale hepatice în studiul nostru a fost de 1.25%. Numărul mediu de pasaje cu acul a fost de 2 per procedură.

Concluzii: biopsia ghidată EUS a tumorilor hepatice are o rată de succes ridicată în obținerea de fragmente bioptice de bună calitate, combinată cu o rată scăzută de complicații și confort sporit al pacientului. Această procedură trebuie luată în considerare în special pentru leziunile hepatice care sunt dificil de abordat pe cale percutană sau când biopsiile concomitente și din alte localizări tumorale aflate în regiunea explorată sunt posibile și pot fi utile pentru diagnostic.

Studiul 3. Impactul biopsiei ghidate ecoendoscopic a metastazelor hepatice în managementul pacienților oncologici

Introducere: Biopsierea leziunilor suspectate a fi de natură metastatică oferă mai multe potențiale beneficii. Ecoendoscopia este o procedură complexă care permite evaluarea și punționarea concomitentă a mai multor formațiuni tumorale care au localizare diferită, dar ce se află în relație de vecinătate cu tubul digestiv superior. În anumite cazuri, în ceea ce privește valoarea diagnostică, biopsia ghidată prin ecoendoscopie poate oferi avantaje față de biopsierea percutană clasică.

Obiectivele studiului nostru au fost de a efectua o cercetare prospectivă pentru a evalua avantajele pe care le aduce ghidajul ecoendoscopic al biopsiei tumorilor hepatice secundare, respectiv a leziunilor asociate situate în aceeași regiune anatomică în managementul pacienților oncologici.

Material și metodă: Dintre cei 80 de pacienți urmăriți care au efectuat EUS-FNA de la nivelul unor leziuni focale hepatice, 51 au fost diagnosticați cu metastaze hepatice și au fost incluși în analiza finală. S-au analizat în detaliu manoperele invazive urmărindu-se cazurile în care s-a efectuat concomitent biopsie și din tumora primară, precum și din alte situri secundare.

Rezultate: Tumora primitivă a fost biopsiată în cadrul aceleiași proceduri EUS sau prin alte mijloace la 30 (59%) dintre pacienți. Din acest grup, în 13% din cazuri (3 tumori pancreatice și o tumoră pulmonară juxtaesofagiană cu bronhoscopie eșuată în antecedente) s-a efectuat biopsierea tumorii primitive, dar cu obținerea unui fragment inadecvat pentru interpretare histologică. Astfel, în cazurile din urmă singura posibilitate de a ajunge la diagnostic a fost prin intermediul biopsie i ghidate ecoendoscopic de la nivelul metastazelor hepatice. În 21(41%) din cazuri, biopsierea tumorilor primare nu a fost posibilă fie din cauza accesibilității slabe, respectiv a riscului crescut de apariție a complicațiilor, fie din cauza faptului că tumora primară a fost rezecată anterior în cazul leziunilor metastatice tardive. La 78% dintre pacienți s-au efectuat biopsii multiple în cadrul aceleiași proceduri ecoendoscopice fie din tumora primară, fie din alte situsuri metastatice (vertebrale, pulmonare, suprarenaliene, venă portă), fie din ambele. Cu toate acestea, în 13 cazuri, singura modalitatea de a obține un material util pentru diagnosticul histologic a fost prin intermediul biopsierii metastazelor hepatice.

Concluzii: Ecoendoscopia asociată cu puncție ecoghidată este o procedură complexă care permite biopsierea concomitentă a mai multor situri suspecte, furnizând mai mult material biptic pentru analiza histopatologică și moleculară, mijloace indispensabile pentru formularea unui diagnostic precis și util în managementul pacientului oncolologic.

Concluzii generale

Biopsia ghidată EUS a tumorilor hepatice are o rată de succes ridicată în prelevarea de fragmente de bună calitate care duc la obținerea diagnosticului histologic.

Acele pentru puncție aspirativă cu calibrul de 22 G reprezintă alegerea cea mai potrivită, având atât avantajul flexibilității, cât și posibilitatea de a obține fragmente compacte. Același calibru asigură, de asemenea, cel mai bun raport între beneficiul diagnostic și riscul intervețional.

EUS-FNA hepatic are o rată scăzută de complicații, acestea fiind cel mai adesea autolimitate.

Leziunile din porțiunea posterioară / înaltă a lobului hepatic drept nu sunt accesibile pentru biopsie prin abord ecoendoscopic, fiind situate la o distanță prea mare față de tubul digestiv.

Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește acuratețea diagnostică în funcție de localizarea în lobul drept / stâng și abordul leziunilor. Leziunile accesibile din lobul drept au fost biopsiate prin abord transduodenal, în timp ce leziunile din lobul stâng prin abord transgastric. Ratele de acuratețe au fost similare.

Nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește acuratețea diagnostică în relație cu dimensiunea tumorii, ecoendoscopic putând fi vizualizate și biopsiate chiar și leziuni infracentimetrice.

Valoarea examenului citologic, atunci când există fragment histologic, este limitată. Posibilitatea de a efectua examen citologic "on site" poate crește acuratețea și, eventual, reduce numărul de pasaje, însă având în vedere performanțele foarte bune ale metodei și în lipsa lui, considerăm ca nu justifică costurile suplimentare.

Prin ghidaj ecoendoscopic, concomitent cu biopsia tumorală hepatică, se pot preleva și fragmente de la nivelul altor situsuri anatomice, crescând astfel valoarea diagnostică a gestului intervențional.

EUS-FNA trebuie luată în considerare în special pentru leziunile hepatice care sunt dificil de abordat pe cale percutană sau când biopsiile concomitente în cursul aceleiași manopere invazive sunt posibile și utile pentru diagnostic.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Obiectivul principal al acestui proiect a fost de a evalua performanțele abordului ghidat ecoendoscopic al biopsiei leziunilor hepatice focale și impactul pe care această procedură îl poate avea în managementul pacienților oncologici cu metastaze hepatice.

Subiectul acestei cercetări este descris în premieră la nivel național, studiile efectuate în cadrul tezei fiind printre puținele care abordează această temă în literatura de specialitate, la momentul publicării lor.

Am demonstrat că biopsia tumorilor hepatice prin ghidaj ecoendoscopic este o procedură sigură, cu o acuratețe diagnostică crescută și care, în anumite situații, poate fi cea mai bună cale de a ajunge la un diagnostic histopatologic precis. În contrast cu alte studii care au evaluat doar acuratețea diagnostică, în cercetarea noastră am urmărit atât calitatea fragmentelor obținute, cât și eventualele diferențe de acuratețe în funcție de poziția leziunii.

Suntem de părere că procedura își are locul binemeritat în arsenalul diagnostic al gastroenterologilor și că ar trebui luată în considerare atunci când calea percutană este dificilă sau când sunt necesare biopsii din alte leziuni ce pot fi efectuate concomitent, în cursul aceleiași proceduri invazive.

De asemenea, din subiectul dezvoltat în această teză se întrevăd noi perspective și subiecte de cercetare care pot lărgi aria aplicațiilor biopsiei ghidate ecoendoscopic, aceasta fiind o unealtă complexă, adesea insuficient valorificată.

Publicarea studiilor în reviste medicale cu profil orientat spre tehnici imagistice și diagnostice, precum și citarea acestor lucrări, ne conferă încredere în rezultatele obținute, fiind de asemenea și un stimulent spre a continua în viitor.

PhD THESIS

Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided biopsy of focal liver lesions

PhD Student **Vlad Andrei Ichim**

PhD Coordinator Prof. em. dr. **Petru Adrian Mircea**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Diagnosis of focal liver lesions by non-invasive imaging techniques	15
1.1. Primary malignant liver tumors	16
1.2. Secondary malignant liver tumors (metastases)	23
1.3. Benign liver tumors	24
1.4. Limitations of non-invasive imaging methods in the diagnosis of liver tumors	26
2. Diagnosis of focal liver lesions by ultrasound-guided biopsy	27
2.1. Percutaneous ultrasound-guided liver tumor biopsy	27
2.1.1. Indications	27
2.1.2. Methodology	29
2.1.3. Performance and utility	30
2.2. Endoscopic ultrasound-guided liver tumor biopsy	31
2.2.1. Indications for EUS guided liver tumor biopsy	31
2.2.2. Patient evaluation	32
2.2.3. Technical considerations	33
2.2.4. EUS guided liver tumor biopsy performance	35
2.2.5. Complications of EUS guided liver tumor biopsy	36
2.2.6. Advantages and limitations of EUS guidance for the diagnosis of focal liver lesions	36
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Work Hypothesis/Objectives	41
2. General methodology	41
2.1. Study design and data collection	41
2.2. Location and research infrastructure	42
2.3. EUS-FNA of focal liver lesions - procedure	43
2.4. Statistical analysis	46

3. Study 1 - Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided biopsy of focal liver lesions (systematic review)	47
3.1. Introduction	47
3.2. Objectives	47
3.3. Material and Methods	48
3.4. Results	49
3.5. Discussions	52
3.6. Conclusions	57
4. Study 2 – Endoscopic ultrasound-guided biopsy of liver tumors	59
4.1. Introduction	59
4.2. Objectives	60
4.3. Material and Methods	60
4.4. Results	61
4.5. Discussions	70
4.6. Conclusions	74
5. Study 3 - The impact of EUS guided biopsy of liver metastases in the management of cancer patients	75
5.1. Introduction	75
5.2. Objectives	76
5.3. Material and Methods	76
5.4. Results	77
5.5. Discussions	79
5.6. Conclusions	85
6. General Conclusions	87
7. Originality and Innovative Contributions of the thesis	89
REFERENCES	91
APPENDICES	104

Keywords: endoscopic ultrasound, fine needle aspiration, liver tumors

Introduction

Incidental discovery of focal liver lesions is a common occurrence in daily abdominal imaging examinations. Once such an injury is identified, further investigation is often required. Currently, there are numerous imaging methods and serological tests used to evaluate liver tumors, but biopsy continues to play an important role in diagnosing and establishing therapeutic behavior in certain situations. The latter can be performed through several approaches: percutaneous, surgical and, more recently, echoendoscopic. In the last two decades, endoscopic ultrasound has proven useful in the diagnosis and staging of gastrointestinal tumors, and its association with fine needle aspiration has increased the applicability and performance of the method.

Currently, data on the role and performance of endoscopic ultrasound guided liver tumor biopsy are still limited and there is no widely used diagnostic algorithm that includes endoscopic ultrasound-guided liver biopsy (EUS-LB) as a variant. This is considered an alternative to percutaneous / surgical biopsy, and the decision to prefer it to other methods remains at the discretion of the attending physician. It is generally recommended in situations where the histopathological outcome changes the therapeutic management and the lesion is difficult to access percutaneously or when there have been failed attempts at percutaneous biopsy.

The main objective of this project was to evaluate the performance of the EUS-guided biopsy in the diagnosis of focal liver lesions and the impact that this procedure may have on the management of cancer patients with liver metastases.

Current state of knowledge

The "current state of knowledge" is the first part of this thesis and summarizes the most important data in the literature regarding the methods of diagnosis of focal liver lesions. The general part of the thesis includes 2 chapters that bring to the fore aspects related to the diagnosis of focal liver lesions by non-invasive imaging, respectively by transabdominal or endoscopic ultrasound-guided biopsy.

Personal contribution

The personal contribution includes 3 studies with topics that were not addressed in the local literature until the time of writing this thesis. The first is a systematic review that evaluates data from the literature regarding EUS-LB practice and results. The second study is a prospective study that evaluated 80 patients who

underwent liver tumor biopsy under EUS guidance, and the third study evaluates the impact of EUS guided biopsies of liver metastases in cancer patients.

The premises of this paper started from the observation of the diagnostic benefits offered by the EUS guided biopsy of focal liver lesions, but also from the limited data from the literature regarding it.

The aim of the paper was to conduct a research to evaluate the data present in the literature to date and also to evaluate the performance of the EUS-guided liver tumor biopsy in our service.

Thus, we set the following goals:

- Evaluation of existing data in the literature on diagnostic performance, complication rates and technical features of the method.
- Conducting a prospective research focused on EUS guided biopsy of focal liver lesions.
- Evaluation of the impact of EUS guided biopsy of liver metastasis in the management of cancer patients.

Study 1. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound-guided biopsy of focal liver lesions (systematic review)

The **objective** of our study was to perform a systematic analysis of the published studies on this topic in order to reach conclusions with a statistically significant value. The diagnostic accuracy, the safety profile, the instruments used in relation to the diagnostic performance as well as various particularities of the procedure that emerge from the studies included in the analysis were evaluated.

Material and methods: We performed a PUBMED search using the keywords "endoscopic ultrasound liver biopsy" and "endoscopic ultrasound liver FNA". The titles and abstracts published up to March 2018 have been evaluated for eligibility and all relevant articles for this topic have been selected. The full text of the identified relevant studies was evaluated and, finally, 9 studies were included in the analysis.

Results: The 9 selected studies included a total of 1207 patients, 414 of whom underwent EUS-FNA for focal liver lesions. The diagnostic accuracy rate varied between 80-100% and the tissue acquisition was made with 22g and 25G needles. There were no complications in 7/9 studies. Among the evaluated studies, the idea that EUS has a slight superiority over CT in the detection of infracentimetric lesions was noted.

Conclusions: EUS-FNA is a practical, safe procedure that provides high diagnostic accuracy in the case of liver tumors. Following recent technical developments in EUS, it has shown a slight superiority in the detection of focal liver lesions compared to CT or US, and combined with the ability of tissue sampling, proves to be an extremely useful diagnostic tool. We can conclude that EUS-FNA in focal liver

lesions can be helpful in managing a subset of patients for whom the percutaneous approach fails or is difficult. However, this does not mean that the EUS-FNA can completely replace percutaneous biopsy. Therefore, further studies are needed to establish algorithms that decide which method is most effective for each patient.

Study 2. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of liver tumors

The **aim** of this study was to evaluate the performance of EUS-FNA in the diagnosis of liver tumors, with an emphasis on the diagnostic accuracy and histological quality of the specimens taken.

Material and method: In this prospective study we followed 80 consecutive patients who underwent EUS-FNA for the evaluation of liver lesions in our institution, between August 2017 and March 2021. The indication of the invasive procedure was the presence of liver tumors with unsatisfactory ultrasound window for a ultrasound-guided percutaneous biopsy or tumors for which percutaneous biopsy was performed, but with inconclusive results, in patients for whom obtaining the histopathological result was likely to be able to change the case management. The indications were established following the recommendations of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy.

Results: In 78/80 (97%) of patients, the results of EUS-FNA were adequate for diagnosis while in two cases the fragments obtained were insufficient for proper histological analysis. The pathologist requested a re-examination in case the suspicion of malignancy persisted, although this was not the case, the appearance of the lesions being stationary at follow-ups. In this study, the diagnostic accuracy was 0.97.

Of the 80 patients, 63% had secondary liver tumors, 31% had primary liver tumors, 3% had benign liver lesions, and 3% had not been diagnosed after the biopsy. The most common diagnosis was metastatic pancreatic adenocarcinoma, which accounted for 20% of cases.

Core fragments are superior to FNA because they retain the cellular architecture, thus increasing diagnostic accuracy. Diagnostic accuracy was higher for core fragments (chi-square, $p = 0.01$)

The postero-superior portion of the right hepatic lobe is more difficult to access due to the larger distance from the digestive tract and, implicitly, from the ultrasound probe. We followed the diagnostic accuracy of the procedure depending on the location of the tumor and showed that there is no statistically significant difference between biopsies from the left lobe vs. the right lobe. The diameter of the biopsied lesions ranged from 8 mm to 112 mm. No significant difference concerning the diagnostic accuracy in relation to the tumor size was found. The complications rate of EUS-FNA of liver tumors in our study was 1.25%. The average number of needle passages was 2 per procedure.

Conclusions: EUS-guided biopsy of liver tumors has a high success rate in obtaining good quality biopsy fragments, combined with a low complication rate and increased patient comfort. This procedure should be especially considered for liver lesions that are difficult to treat percutaneously or when concomitant tumor biopsies are possible and may be useful for diagnosis.

Study 3. The impact of EUS-guided biopsy of liver metastases in the management of cancer patients

Introduction: Biopsy of lesions suspected to be metastatic in nature offers several potential benefits. Endoscopic ultrasound is a complex procedure that allows the evaluation and concomitant puncture of several tumors that have different locations, but which are in close proximity to the upper digestive tract. In some cases, in terms of diagnostic value, endoscopic ultrasound-guided biopsy may offer advantages over conventional percutaneous biopsy.

The **objective** of our study was to evaluate the benefits of EUS-guided biopsy of liver metastasis and associated lesions located in the same anatomical region in the management of cancer patients.

Material and methods: Of the 80 patients who underwent EUS-FNA for focal liver lesions, 51 were diagnosed with liver metastases and were included in the final analysis. The invasive maneuvers were analyzed in detail, following the cases in which a biopsy was performed simultaneously from the primary tumor, as well as from other secondary sites.

Results: The primary tumor was biopsied in the same EUS procedure or by other means in 30 (59%) of the patients. From this group, in 13% of cases the biopsy of the primitive tumor was performed, but with an inadequate fragment for histological interpretation. Thus, in the latter cases the only possibility to reach the diagnosis was through EUS guided biopsy of liver metastases. In 21 (41%) cases, biopsy of primary tumors was not possible either due to poor accessibility or increased risk of complications, or due to the fact that the primary tumor was previously resected for late metastatic lesions. In 78% of patients, multiple biopsies were performed in the same EUS procedure either from the primary tumor or from other metastatic sites (vertebral, pulmonary, adrenal, portal vein), or both. However, in 13 cases, the only way to obtain useful material for histological diagnosis was through biopsy of liver metastases.

Conclusions: Endoscopic ultrasound is a complex procedure that allows the simultaneous biopsy of several suspicious sites, providing more bioptic material for histopathological and molecular analysis, which is indispensable for formulating an accurate and useful diagnosis in the management of cancer patients.

General conclusions

EUS-guided biopsy of liver tumors has a high success rate in taking good quality fragments that lead to histological diagnosis.

Needles with a caliber of 22 G are the most suitable choice, having both the advantage of flexibility and the possibility to obtain compact fragments. The same caliber also ensures the best ratio between the diagnostic benefit and the interventional risk.

EUS-FNA of liver tumors has a low rate of complications that are most often self-limiting.

Lesions in the posterior / upper part of the right hepatic lobe are not accessible for biopsy by EUS approach, being located too far from the digestive tract.

There were no differences in diagnostic accuracy depending on the location in the right / left lobe and the approach to the lesions. Accessible lesions of the right lobe were biopsied by transduodenal approach, while lesions of the left lobe by transgastric approach. Accuracy rates were similar.

There were no differences in diagnostic accuracy in relation to the size of the tumor, EUS being able to detect and biopsy even infracentimetric lesions.

The value of the cytological examination, when there is a histological fragment, is limited. The possibility to perform an on-site cytological examination may increase the accuracy and possibly reduce the number of passages, but given the very good performance of the method even in its absence, we consider that it does not justify the additional costs.

By using EUS guidance, biopsies can be taken from other anatomical sites concurrently with the liver tumor biopsy, thus increasing the diagnostic value of the procedure.

EUS-FNA should be considered especially for liver lesions that are difficult to treat percutaneously or when concomitant biopsies during the same procedure are possible and useful for diagnosis.

Originality and innovative contributions of the thesis

The main objective of this project was to evaluate the performance of the EUS guided approach of focal liver lesion biopsy and the impact that this procedure may have on the management of cancer patients with liver metastases.

The subject of this research is described for the first time at national level, the studies carried out in the thesis being among the few that address this topic at the time of their publication.

We have shown that biopsy of liver tumors by EUS guidance is a safe procedure with an increased diagnostic accuracy and that, in certain situations, may be the best way to achieve an accurate histopathological diagnosis. In contrast to other studies that only evaluated the diagnostic accuracy, in our research we followed both the quality of the fragments obtained and the possible differences in accuracy depending on the position and size of the lesion.

We believe that the procedure has a well-deserved place in the diagnostic arsenal of gastroenterologists and should be considered when the percutaneous route is difficult or when biopsies from other lesions that can be performed concurrently are required.

Also, from the subject addressed in this thesis, new perspectives and research topics emerge which can widen the area of application of EUS guided biopsy, this being a complex tool, often underutilized.

The publishing of our studies in medical journals focused on imaging and diagnostic techniques, as well as the citing of these papers, gives us confidence in the results we obtained, being also an incentive to continue in the future.