

Endoskopik ultrasonografinin geleceği: Girişimsel ve tedavi edici endoskopik ultrasonografi

The future of endoscopic ultrasound: Interventional and therapeutic endoscopic ultrasonography

Tan ATTILA

V.K.V. Amerikan Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü, İstanbul

Endoskopik ultrason 1980'lerin başında sadece görüntüleme için geliştirilen bir teknoloji iken, 1990'larda lineer endoskopik ultrason skoplarının geliştirilmesiyle ince iğne aspirasyon biyopsisi olarak doku teşhisi koymakta kullanılmaya başlandı. Endoskopik ultrason skoplarının kanal çaplarının artmasıyla ve yeni geliştirilen aksesuar aletlerle endoskopik ultrason kılavuzluğunda girişimsel ve tedavi edici işlemlerin önü açıldı. Günümüzde bu işlemlerin bir kısmı hala araştırma ve geliştirme evresinde olmasına rağmen bir kısmı rutin klinik pratiğimizde uygulanmaya başlandı. Endoskopik ultrason kılavuzluğunda yapılan girişimsel ve tedavi edici işlemler: hepatikogastrotomi ve koledokoduodenostomi, pankreatik sıvı koleksiyonlarının drenajı, pankreatik neoplastik kist ablasyonu, çölyak pleksus nörolizi, pankreatik kanal drenajı ve tümör tedavileri olarak sıralanabilir. Bu makalede endoskopik ultrasonografinin gelecekte potansiyel kullanım alanları olabilecek girişimsel ve tedavi edici endoskopik ultrason teknikleri ve araştırmaları incelenip, okurlara yeni geliştirilen endosonografik teknikler hakkında bilgi verilmesi amaçlandı. Rutin endoskopik ultrason ve endoskopik ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon teknikleri ve endikasyonları bu makalenin amaçları dışında kalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik ultrason, ince iğne aspirasyon biyopsisi, girişimsel ve tedavisel endosonografi

Endoskopik ultrason (EUS) 1980'lerin başında sadece görüntüleme için geliştirilen bir teknoloji iken, 1990'larda lineer EUS skoplarının geliştirilmesiyle ince iğne aspirasyon biyopsisi olarak doku teşhisi koymakta kullanılmaya başlandı. EUS skoplarının kanal çaplarının artmasıyla ve yeni geliştirilen aksesuar aletlerle EUS kılavuzluğunda girişimsel ve tedavi edici işlemlerin önü açıldı. Günümüzde bu işlemlerin bir kısmı hala araştırma ve geliştirme evresinde olmasına rağmen bir kısmı rutin klinik pratiğimizde uygulanmaya başlandı. EUS kılavuzluğunda yapılan girişimsel ve tedavi edici işlemler: hepatikogastrotomi ve koledokoduodenostomi, pankreatik sıvı koleksiyonlarının drenajı, pankreatik neoplastik kist ablasyonu, çölyak pleksus nörolizi, pankreatik kanal drenajı ve tümör tedavileri olarak sıralanabilir. Bu makalede endoskopik ultrasonografinin gelecekte potansiyel kullanım alanları olabilecek girişimsel ve tedavi edici EUS teknikleri ve araştırmaları incelenip, okurlara yeni geliştirilen endosonografik teknikler hakkında bilgi verilmesi amaçlandı. Rutin EUS ve EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyon (EUS-FNA) teknikleri ve endikasyonları bu makalenin amaçları dışında kalmaktadır.

In the early 1980s, endoscopic ultrasound was an imaging modality. After the development of linear endoscopic ultrasound scopes in the 1990s, utilization of fine needle aspiration techniques allowed tissue to be obtained for cytopathologic diagnosis. With the development of larger working channel endoscopic ultrasound scopes and new accessories, interventional and therapeutic procedures under endoscopic ultrasound guidance have been introduced. These procedures can be listed as hepaticogastrotomy and choledochoduodenostomy, drainage of pancreatic fluid collection, ablation of pancreatic neoplastic cysts, celiac plexus neurolysis, pancreatic canal drainage, and tumor ablation. The purpose of this article is to provide information on the potential future use of endoscopic ultrasound for interventional and therapeutic procedures. The routine indications of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound -guided fine needle aspiration techniques are beyond the scope of this article.

Key words: Endoscopic ultrasound, fine-needle aspiration biopsies, invasive and therapeutic endoscopy

lavuzluğunda ince iğne aspirasyon (EUS-FNA) teknikleri ve endikasyonları bu makalenin amaçları dışında kalmaktadır.

EUS kılavuzluğunda hepatikogastrotomi ve koledokoduodenostomi

Tıkanmış safra yollarının drenajı farklı yöntemlerle sağlanır : 1 - endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) sırasında internal bilier stent yerleştirilmesi, 2 - perkütan transhepatik bilier drenaj (PTBD), 3 - cerrahi anastomozlar (koledokojunostomi veya hepatikogastrotomi). Son yıllarda safra yolu tıkanıklıklarında EUS'un rolü incelenmeye başlandı.

ERCP tıkalı safra yollarının açılmasında % 90 başarı ve % 10 komplikasyon riski ile standard yöntem olarak kabul edilir (1-2). Daha önce geçirilmiş cerrahiler, anatomik varyasyonlar, tümör invazyonları, periampuller divertiküller teknik başarısızlık nedenlerinin başında gelir. Bu durumlarda PTBD ve cerrahi girişimler alternatif tedavi yöntemleridir (3-4). PTBD'ya bağlı komplikasyonlar (kolanjit, safra kaçağı, kanama, fistül

İletişim: Tan ATTILA

V.K.V. Amerikan Hastanesi İstanbul, Türkiye
E-mail: tanattila2003@yahoo.com

oluşumu, peritonit, stent tıkanması) % 10 ile % 30 arasında değişmektedir (5). Cerrahi yöntemler oldukça etkili olmalarına rağmen %2 - %5 mortalite ve % 17 - % 37 morbidite riski taşımaktadır (6-8).

Sol karaciğer lobu ve tıkanıklığa bağlı safra yollarının genişlemesi transgastrik EUS ile mükemmel görüntülenebilmektedir. EUS kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (EUS-FNA) ile sol karaciğer lobu lezyonlarının örneklenebilmesi ve ektramural sıvı koleksiyonlarının (pankreatik psödokist, biloma, apse) güvenli drenajı, safra yolları tıkanıklıklarının tedavisinde endosonografik girişimlerin rolünün araştırılmasına vesile oldu. Bu girişimler EUS kılavuzluğunda hepatikogastrostomi ve koledokoduodenostomi olarak ikiye ayrılır.

EUS kılavuzluğunda hepatikogastrostomi işleminde ilk önce lineer ekoendoskop ile sol genişlemiş intrahepatik bilier sistem görüntülenir. Renkli Doppler ultrasonu ile vasküler oluşumlar ekarte edildikten sonra 19 veya 22 gauge (G) aspirasyon iğnesiyle genişlemiş safra yollarına girilir. İğnenin içinden stilet çıkarılır ve safra aspire edildikten sonra kontrast madde enjekte edilerek floroskopik kolanjiyografi elde edilir (Resim 1). 0.035 veya 0.021 inçlik kılavuz tel (guidewire) sol intrahepatik sisteme yerleştirilir. Mide ile sol bilier sistem arasındaki hat buji veya balon ile genişletildikten sonra plastik veya metal stent yerleştirilerek sol bilier sistem mideye drene edilir.

Yayınlanmış 19 vakada EUS kılavuzluğunda hepatikogastrostominin teknik başarısının % 90 - % 100 arasında, klinik başarısının ise % 75 - % 100 arasında olduğu gösterildi (9-14). Bu vakalarda görülen komplikasyonlar: stent migrasyonu, kolanjit ve safra kaçağıdır. Kılavuz tel duodenuma ilerletilmesi mümkün olduğunda randevu ERCP tekniğiyle transpapiller bilier stent yerleştirilmesi hepatikogastrostomiye tercih edilmektedir (9).

EUS kılavuzluğunda koledokoduodenostomi işleminde ise lineer ekoendoskop ile ekstrahepatik safra yollarının duodenal bulbustan görüntüledikten sonra iğne uçlu kateter (needle knife) veya 19 G aspirasyon iğnesiyle safra yollarına girilir. İğnenin içinden stilet çıkarılır ve safra aspire edildikten sonra kontrast madde enjekte edilerek floroskopi altında kolanjiyografik görüntüler elde edilir. 0.035 inç kılavuz tel (guide-wire) kateter veya aspirasyon iğnesinden geçirilip safra yoluna yerleştirilir. Koledok ile duodenum arasındaki hat buji veya balon ile genişletilip plastik veya metal stent yerleştirildikten sonra ekstrahepatik safra yollarının drenajı sağlanır.

Yayınlanmış 25 vakada EUS kılavuzluğunda koledokoduodenostominin teknik başarısının % 92 olduğu gösterildi (9-10)(15-21). Bir metal stent ve bir nazo-bilier dren dışındaki tüm vakalara plastik stent (7F ve 10F) yerleştirildi. Stent yerleştirildikten sonra tüm vakalarda tıkanıklığa bağlı sarılık düzeldi. % 19 vakada ise komplikasyon (safra peritoniti ve pnömoperiton) gözlemlendi.

EUS kılavuzluğunda hepatikogastrostomi ve koledokoduodenostomi işlemlerinin uygulanabilirliği ve güvenliği konusunda deneyim sınırlı olmasından ve bu girişimlerin sınırlı merkezde yapılmasından dolayı bu işlemlerin rutin pratiğimize girmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun dönemli takip, stent migrasyonu ve tıkanması konusunda yeterli bilgi şu an için elimizde bulunmamaktadır. Günümüzde başarısız ERCP'den sonra standard yaklaşım olarak PTBD uygulanmaktadır.

EUS kılavuzluğunda pankreatik sıvı koleksiyonlarının drenajı

Günümüzde pankreatik sıvı koleksiyonlarının drenajı cerrahi, perkütan ve endoskopik (EUS kullanılmadan veya EUS kılavuzluğunda) olarak yapılmaktadır.

Uzun yıllar boyunca cerrahi girişimler pankreatik sıvı koleksiyonlarının tedavisinde standard tedavi olarak kullanılmaktaydı. Cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesi alta yatan patolojiye göre değişmektedir. Pankreatik psödokistlerin cerrahi tedavisi kistogastrostomi ve kistojejunostomidir. Cerrahi psödokist drenajının başarısı yüksek olmasına rağmen bu işlemlerin morbiditesi % 10 - % 30, mortalitesi % 1 - % 5 arasındadır (22). Pankreatik apse ve nekrozlarının tedavisinde cerrahi nekrozektomi uygulanmaktadır. Psödokistlerden farklı olarak, pankreatik apse ve nekrozların cerrahi tedavilerinin literatürde morbiditesi % 78, mortalitesi % 11 - % 27 olarak rapor edilmiştir (23-25). % 12 - % 50 oranında cerra-



Resim 1. Mide içinden lineer endoskopik ultrason kılavuzluğunda ince aspirasyon iğnesinin genişlemiş safra kanalına ilerletildikten sonra kontrast madde enjekte edilmesiyle elde edilen floroskopik kolanjiyogram görüntüsü. (Elsevier izniyle Gastrointestinal endoscopy (GIE) dergisinden).

hinin tekrarlanması gerekmektedir (23 -24). Daha az invaziv işlemlerin ortaya çıkmasıyla birlikte pankreatik sıvı koleksiyonlarının tedavisi artık daha az oranda açık cerrahi drenaj ile yapılmamaktadır. Endoskopik tedaviler sadece olgunlaşmış ve gastroduodenum komşuluğundaki sıvı koleksiyonlarına uygulanabilmektedir. Endoskopik ve cerrahi tedavi yöntemlerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Pankreatik sıvı koleksiyonlarının cerrahi tedavisinin daha detaylı irdelenmesi bu makalenin kapsamı dışındadır.

Perkütan drenaj cerrahiden daha az invaziv bir yöntem olmakla beraber eksternal dren takılması gerekmektedir. Perkütan drenajın en büyük mahsuru katı maddelerin temizlenemeyip % 53 ile % 62 vakada cerrahi müdahale yapılma gereksiniminin doğmasıdır (26).

EUS kullanılmaya başlanmadan önce, pankreatik sıvı koleksiyonunun içine endoskopik olarak görülen şişkinlikten körlemesine girilerek transmural drenaj sağlanıyordu. Bu işlem sırasında potansiyel olarak mide ile pankreas arasındaki damarlardan kanama riski bulunmaktadır. Körlemesine yapılan bu işlem sırasında nekrotik sıvı koleksiyonunun içindeki katı maddelerin tespit edilememesinden dolayı, nekrotik sıvı koleksiyonu, basit sıvı farzedilip yetersiz tedavi uygulanması riski taşımaktadır.

EUS kılavuzluğunda endoskopik sıvı koleksiyon drenajının en önemli avantajı endoskopik olarak sıvı koleksiyonuna bağlı şişkinlik görülmeden de transmural pankreatik sıvı koleksiyon drenajının yapılabilmesidir. Doppler ultrason sayesinde damarsal yapılardan uzak girişim yapılarak kanama riski azaltılır. Endoskopik yöntemlerle cilt enfeksiyonu ve eksternal fistül oluşumu riski bertaraf edilir. Endosonografik görüntü ve pankreatik kist sıvısının incelenmesi neoplastik kistlerin teşhisini sağlar. EUS kullanımının pankreatik psödokist tedavi seçimini % 37 vakada değiştirdiği gösterildi (27).

Lineer ekoendoskop kılavuzluğunda görüntülenen pankreatik sıvı koleksiyonuna aspirasyon iğnesi (19 G) veya kistotom ile girildikten sonra kılavuz tel (guidewire) floroskopi eşliğinde kistin içine ilerletilir. Mide ile pankreatik sıvı koleksiyonu arasındaki hat buji ve balon ile genişletildikten sonra transmural stent veya nazokistik kateter kistin içine yerleştirilir. Birden fazla stent yerleştirilmesi gerektiğinde stent yerleştirilmeden aynı anda birden fazla kılavuz tel kistin içine yerleştirilebilir. Pankreatik sıvı koleksiyonunun enfekte olduğu durumlarda nazokistik kateter aracılığıyla sepsis geçene kadar kist lavajına devam edilmelidir. Enfekte pankreatik nekroz olan vakalarda endoskopik transmural nekrozektomi tedavinin başarısı için şarttır (28-30). Endoskopik tedavilerin sonucu değerlendirilirken işlemin teknik başarısı ile sıvı koleksiyonunun tedavi olup tekrarlaması birbirine karıştırılmamalıdır. Teknik başarı sıvı koleksiyonunun içine girilip sıvı drenajının sağlanması anlamına gelir. Pankreatik psödokist drena-

jındaki başarı beklendiği gibi enfekte nekrotik sıvı koleksiyonlarının drenajından daha fazladır.

EUS kılavuzluğunda pankreatik psödokist drenaj başarısı genelde % 91'in üzerindedir (30-32). Pankreatik apse drenajındaki başarı ise %80 ile %90 arasındadır (32-34). Pankreatik psödokistlerin cerrahi, perkütan, EUS kullanılmadan ve EUS kılavuzluğunda endoskopik drenajını karşılaştıran bir çalışmada başarı sırasıyla %100, %84, %90 ve % 94 bulundu (35). Komplikasyonlar ise cerrahi girişimlerde %28 - % 34 (mortalite: %1 - %8.5), perkütan girişimlerde %18 (mortalite %2), EUS kullanılmadan endoskopik drenajda %15 (mortalite %0), EUS kılavuzluğunda endoskopik drenajda %1.5 (mortalite %0) olarak bulundu (35). EUS kılavuzluğunda yapılan kistogastrotomi ve cerrahi kistogastrotomi karşılaştıran bir çalışmada tedavi başarısı her iki girişimde de benzer çıkmasına rağmen (%100 ve %95), hastanede kalış süresi (ortalama 2.7 gün ve 6.5 gün) ve maliyet açısından EUS kılavuzluğunda yapılan kistogastrotomi daha avantajlı bulundu (36). EUS kullanılmadan ve EUS kılavuzluğunda yapılan pankreatik kist drenajlarının başarısı benzer bulunmasına rağmen, EUS kılavuzluğu geleneksel endoskopik yöntemlerle drene edilemeyen pankreatik sıvı koleksiyonlarının da drene edilmesini sağladığından dolayı daha üstün bulunmuştur (37). Prospektif bir çalışmada ise EUS kılavuzluğunda pankreatik psödokistlerinin hepsinin drenajının yapılabilmesine rağmen, EUS kullanılmadan pankreatik kistlerin ancak %33'ünün drenajı sağlanabildi. EUS kullanılmadan yapılan girişimlerin başarısız olmasının nedeni 9 vakada lüminal bası olmaması, bir vakada ise kanama olarak belirtildi. Bu hastaların hepsinde pankreatik psödokistlerin drenajı EUS kılavuzluğunda başarıyla tamamlandı (38). EUS kılavuzluğunda pankreatik sıvı koleksiyonu drenajı artık günlük pratikte uygulanmaktadır.

EUS kılavuzluğunda pankreatik neoplastik kist ablasyonu

Psödokistler pankreasda en sık görülen kistik lezyonlardır. Pankreasın kistik lezyonlarının % 10 - % 15 kadarını neoplastiktir. Pankreatik neoplastik kistler müsinöz ve müsinöz olmayan olmak üzere ikiye ayrılır. Müsinöz olmayan pankreatik neoplastik kistler seröz kistler ve kistik dejenerasyon gösteren tümörler olarak ayrılır. Müsinöz lezyonlar, müsinöz kistler ve intraduktal papiller müsinöz tümörler (IPMT) olarak ikiye ayrılır. Müsinöz lezyonlar malin veya malinite potansiyeli taşıyan lezyonlar olduğundan dolayı geleneksel tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur.

Son yıllarda bu lezyonların doğal seyri ve prognozu hakkında elimizdeki bilgiler arttıkça cerrahi rezeksiyona alternatif olarak dikkatli seçilmiş vakalarda pankreatik neoplastik kistlerde EUS kılavuzluğunda etanol ablasyonunun rolü değerlendirilmeye başlandı. Lineer ekoendoskop ile kist görüntüledikten sonra aspirasyon iğnesiyle kistin içindeki sıvı tamamen

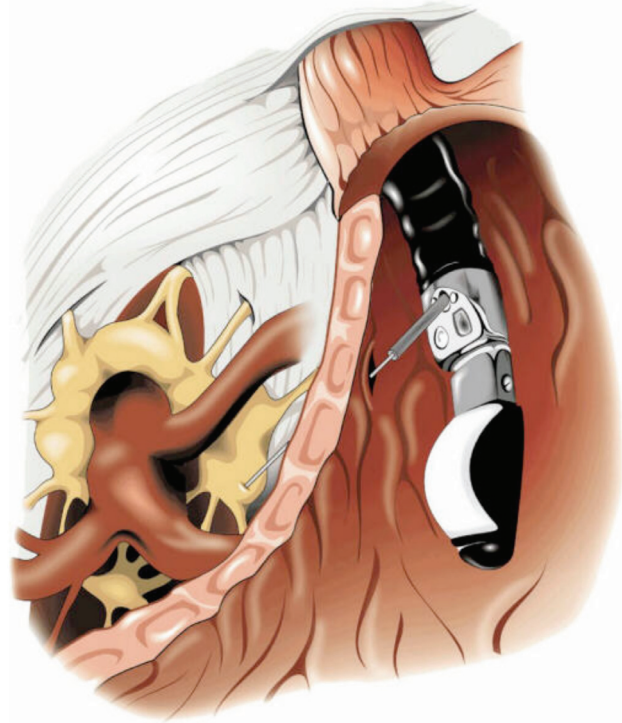
veya kısmen boşaltılır, EUS kılavuzluğunda etanol kistin içine enjekte edilir ve kist lavajı birkaç defa tekrarlanır.

Farklı etanol konsantrasyonları (%5 - %80) kullanılarak yapılan pilot çalışmada 8/23 vakada kistin tamamen iyileştiği, rezeksiyona giden 5 vakada kistin epitel duvarının tamamen ablasyonu histopatolojik olarak gösterildi (39). Bu sonuçlar üzerine yapılan çok merkezli randomize çalışmada, etanol enjekte edilen pankreatik kistlerin yüzey alanlarının %42.9 oranında küçülmesine rağmen, serum fizyolojik enjekte edilen kistlerin sadece %11.4 oranında küçüldüğü görüldü (40). Takip görüntülemelerde etanol enjekte edilen vakaların %33.3'ünde kistlerin yok olduğu görüldü. Yok olmayan dört vaka cerrahi rezeksiyonla çıkartıldı. Serum fizyolojik enjekte edilen bir vakada kist epitel dokusunda herhangi bir ablasyon görülmezken, etanol enjekte edilen 3 vakada kist epitel dokusu ablasyonunun %50 ile %100 arasında olduğu görüldü (40). Etanol (%80 - %90) ve paclitaxel (6 mg/ml) enjekte edilen başka bir çalışmada %79 vakada pankreatik kistlerin tamamen yok olduğu görüldü (41). Yapılan araştırmalar küçük (1-3 cm), ince duvarlı ve uniloküler pankreatik kistlerde EUS kılavuzluğunda yapılan ablasyon tedavilerinin rolünün umut verici olabileceğini gösterdi. İleride yapılacak çalışmalar epitel doku ve daha derin ablasyon sağlamak için optimal solüsyonların belirlenmesini sağlayacaktır. Bu işlem henüz deneysel bir işlem olup rutin pratiğimize girmemiştir

EUS kılavuzluğunda çölyak pleksus bloğu ve nörolizi

Farklı teknikler ve solüsyonlar kullanılarak çölyak pleksus nörolizi pankreatik ve retroperitoneal ağrıların giderilmesinde veya hafifletilmesinde kullanılmaktadır. Son yıllara kadar çölyak pleksus nörolizi floroskopi veya bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda anterior ve posterior yaklaşımlar olarak uygulanmaktaydı. Son yıllarda EUS kılavuzluğunda çölyak pleksus nörolizi daha sık kullanılmaya başlandı. Endosonografik olarak çölyak ganglionları çölyak arterinin solunda ve aortun anterioründe bulunur (Resim 2). Genelde ganglionlar oval şekilli, sınırları düzensiz ve ekojenik özellikleri adrenal beze benzer görüntülenirler. EUS kılavuzluğunda çölyak pleksus nörolizinin başlıca avantajları; işlemin intravenöz sedasyon altında yapılması, ultrason kılavuzluğunda ince iğne (22 veya 25 G) kullanılması nedeniyle daha az invaziv olması ve çölyak pleksusunun midenin yakın komşuluğunda bulunmasıdır. Bu işlemin muhtemel komplikasyonları geçici ishal, hipotansiyon ve enfeksiyondur. EUS kılavuzluğunda çölyak pleksus nörolizi ve bloğu ile radyolojik ve cerrahi teknikleri karşılaştıran prospektif randomize araştırma bulunmamaktadır. Bu konudaki bilgimiz vaka ve prospektif vaka serilerine dayanmaktadır.

Yapılan araştırmalar EUS kılavuzluğunda yapılan çölyak bloğu veya nörolizinin güvenilirliğini gösterdi (42-45). Pankreas kanseri ve kronik pankreatiti olan 33 hastada enjeksiyon di-



Resim 2. İllüstrasyonda mide içinden lineer endoskopik ultrason kılavuzluğunda ince aspirasyon iğnesi çölyak pleksusunun içine veya komşuluğuna ilerletilip enjeksiyon tedavisi uygulanması gösteriliyor. (Elsevier izniyle Gastrointestinal endoscopy (GIE) dergisinden).

rekt gangliaya yapıldı (42). Etkin nöral hasar işlem sırasında çoğunlukla ağrıya neden olmaktadır. İşlem sırasında ağrı hissedenlerde uzun dönemli ağrı hafiflemesinin (%92), ağrı hissetmeyenlere göre (%57) daha kalıcı olduğu görüldü (42). Yine aynı çalışmada kronik pankreatitli hastalarda ağrı hafiflemesinin alkol enjeksiyonu yapılanlarda (%80), steroid enjeksiyonu yapılanlara göre (%38) daha fazla olduğu görüldü. Teknik başarısızlığın en önemli nedenlerinden biri daha önceki cerrahiye bağlı anatomik varyasyonlar veya tümörün büyüklüğüne bağlı olarak anatomik sınırların görülememesidir. Çölyak ganglionu % 20 vakada görülemediğinden dolayı, direkt ganglion enjeksiyonu herkese yapılamamaktadır (46). Bu işlemin kronik pankreatitli hastalarda, pankreas kanseri olanlara göre daha az etkili olduğu görüldü. Bu işlem günlük pratiğimizde kullanılmaktadır.

EUS kılavuzluğunda pelvik sıvı koleksiyonlarının drenajı

Pelvik sıvı koleksiyonları genelde cerrahi komplikasyonlara veya medikal hastalıklara bağlı görülür. Kolon rezeksiyonlarından sonra oluşan anastomotik kaçaklar en sık pelvik sıvı koleksiyonuna neden olan cerrahi komplikasyondur. Divertikülit, iskemik kolit, Crohn hastalığı, apandisit ve cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklar en sık görülen diğer nedenlerdendir. Bilgisayarlı tomografi pelvik sıvı koleksiyonlarını en iyi görüntüleme tekniğidir. Günümüzde pelvik sıvı koleksiyonlarının tedavisinde kullanılan metodlar ultrason kılavuzluğunda

transrektal veya transvajinal drenaj, bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda transgluteal veya transabdominal drenaj, ve cerrahi drenaj olarak sıralanır.

Tedavisel endosonografik girişimlerin gelişmesiyle endoskopik ultrason kılavuzluğunda pelvik sıvı koleksiyonlarının drenajı gündeme geldi. Lineer endoskopik ultrason kullanılarak pelvik sıvı koleksiyonu görüntülenip, Doppler ile iğne yolundaki vasküler yapılar ekarte edildikten sonra, EUS kılavuzluğunda 19G ince aspirasyon iğnesi sıvının içine ilerletilir. Elde edilen sıvının bir kısmı Gram boyası ve kültür için gönderilir. Sıvı koleksiyonu serum fizyolojik ile yıkanıp aspire edilir. İnce aspirasyon iğnesinin içinden 0.035 inçlik kılavuz tel apsenin içine ilerletilir. Apse ile rektum duvarı arasındaki hat kateter ve balon ile genişletildikten sonra EUS kılavuzluğunda drenaj kateteri apsenin içine yerleştirilir. Apse kavitesi 6 saat aralarla serum fizyolojik ile yıkanır. Büyük apselerde birden fazla drenaj kateteri gerekebilir. Tedaviye cevap bilgisayarlı tomografi ile teyit edilip, hasta klinik olarak iyileştiğinde kateterler çıkartılır.

Literatürde endoskopik ultrason kılavuzluğunda pelvik sıvı drenajı ikisi prospektif, biri retrospektif olmak üzere üç araştırmada (toplam 20 hasta) değerlendirildi (47-49). Prospektif iki araştırmada %100 tedavi başarısı sağlanmasına rağmen, retrospektif çalışmada oniki hastanın üçü endoskopik drenaj tedavisine istenen cevabı gösteremediğinden dolayı cerrahi tedaviye yönlendirildi.

Bu tekniğin dezavantajları ise, sadece endosonografik görüntü dahilindeki sıvı koleksiyonların drene edilebilmesi ve multiloküle sıvı koleksiyonlarının tedavi edilememesidir.

Stentlerin tıkanma ihtimali bulunduğundan dolayı, erken evrede stentlerle birlikte drenaj kateterinin yerleştirilip apse kavitesinin sık sık serum fizyolojik ile yıkanıp aspire edilmesinin, tedavinin başarılı olmasında olumlu etkisinin olacağı beklenmektedir. Şu an için bu işlem ultrason veya bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda tedavi edilemeyen sıvı koleksiyonları için kullanılmaktadır. Prospektif, çok merkezli çalışmalar bu tedavi yönteminin yerinin belirlenmesinde yararlı olacaktır.

EUS kılavuzluğunda pankreatik kanal drenajı

Kronik pankreatitte, endoskopik tedavinin rolü pankreatik kanal hipertansiyonuna neden olan pankreatik sıvının akışının sağlanıp, pankreas parankiminin maruz kaldığı basıncın düşürülmesidir. Kronik pankreatitte tıkanıklık pankreas kanalı striktürlerine, taşlara veya parankim hasarına bağlı olabilir. Whipple ameliyatlarından sonra oluşabilecek pankreatik kanal striktürleri pankreas kanalı tıkanıklığına ve ağrıya neden olabilir. Tıkalı pankreatik kanalın endoskopik retrograd pankreatografik tedavisi % 60 - % 80 vakada tamamen veya kısmen ağrının giderilmesini sağlar (50 - 51). Endoskopik tekniklerin başarısız olduğu durumlarda cerrahi veya konser-

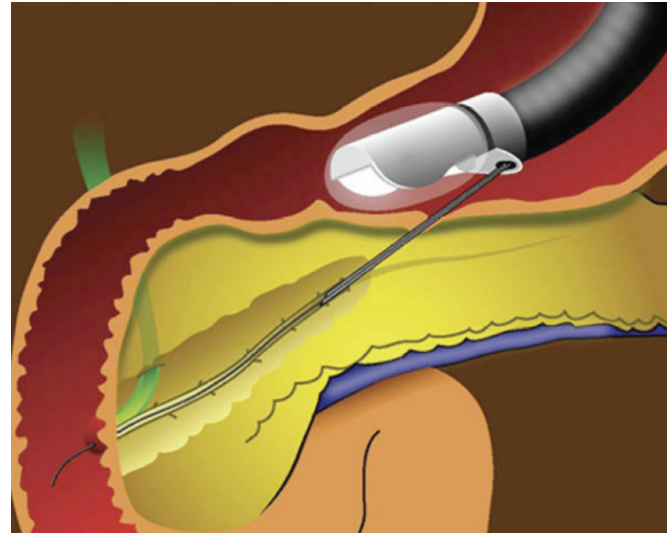
vatif yaklaşımlar uygulanır. Pankreatik kanalın endosonografik drenajı endoskopik retrograd pankreatografinin teknik olarak müsait olmadığı durumlar için düşünülmüştür.

EUS kılavuzluğunda ana pankreatik kanal drenajı iki yöntemle yapılır: 1. transluminal pankreatik kanal drenajı, 2. transpapiler randevu tekniğiyle pankreatik kanal drenajı.

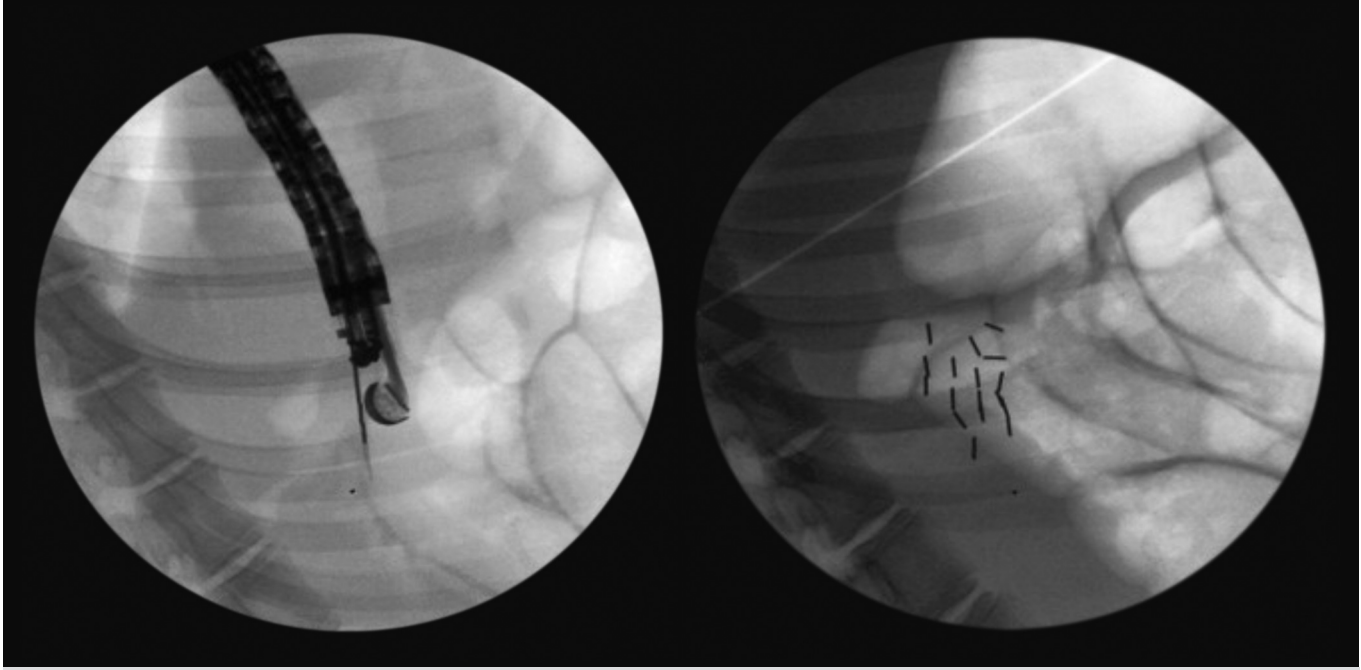
Transluminal drenaj tekniğinde lineer ekoendoskop mide veya bulbar duodenumda ana pankreatik kanala en yakın bölgeye yerleştirilir. Doppler ile vasküler yapılar ekarte edildikten sonra 19 veya 22 G ince aspirasyon iğnesi pankreatik kanala ilerletilir. Endosonografik olarak iğnenin pankreas kanalına girdiği görüldüğünde kontrast madde enjekte edilerek floroskopi altında pankreatogram elde edilir. 0.035 veya 0.020 inçlik kılavuz tel ana pankreas kanalına ilerletilir. Tercih edileni kılavuz telin duodenuma doğru ilerletilmesidir (Resim 3). Eğer bu teknik olarak mümkün olmazsa kılavuz kablo pankreas kuyruğuna doğru ilerletilir. Transmural yol küçük kalibreli buji, 4.5 Fr ince uçlu ERCP kanülü veya elektrokoter uygulanması ile genişletilir.

Daha sonra yol 4 mm veya 6 mm çapındaki balonlarla genişletilir. Intraduktal striktürler balonun kılavuz tel üzerinden pankreas kanalına ilerletilmesiyle genişletilir. Pankreas kanalının drenajını sağlayabilmek için 7 Fr çapındaki stentler transgastrik veya transduodenal yolla yerleştirilir.

Transpapiler randevu tekniğinde ise lineer EUS kılavuzluğunda ince aspirasyon iğnesi ana pankreas kanalına ilerletildikten sonra, floroskopi altında iğnenin içinde gönderilen kılavuz kablo papilladan dışarı ilerletilir. Papilladan çıkan kılavuz kablo yakalandıktan sonra pankreatik kanal tedavisi standard ERCP teknikleriyle yapılır.



Resim 3. İllüstrasyonda mide içinden lineer endoskopik ultrason kılavuzluğunda ince aspirasyon iğnesinin pankreas kanalına girildikten sonra kılavuz telin duodenuma ilerletilmesi gösteriliyor. (Elsevier izniyle Gastrointestinal endoscopy (GIE) dergisinden).



Resim 4. (A) Mideden lineer endoskopik ultrason kılavuzluğunda ince aspirasyon iğnesinin pankreasın içine ilerletilmesinin floroskopik görüntüsü. (B) Endoskopik ultrason kılavuzluğunda pankreasın içine yerleştirilen işaretlerin (marker) floroskopik görüntüsü (Elsevier izniyle Gastrointestinal endoscopy (GIE) dergisinden).

EUS kılavuzluğunda ana pankreas kanalı drenajı, ERCP'nin başarısız olduğu durumlarda yapılır (52-55). Araştırmalarda çoğu vakada pankreatografinin başarılı bir şekilde elde edilmesine rağmen, teknik nedenlerle stent yerleştirilememesinin nedenleri ekoendoskopun uzun aksının ana pankreas kanalının uzun aksına paralel olmaması, ana pankreas kanalına iğnenin girme açısının dik olması ve transmüral yolun yoğun fibrozdan dolayı genişletilememesi olarak sıralanabilir (52-55). Stent migrasyonu, tıkanması ve stentin neden olduğu pankreatik kanal striktürleri en önemli problem olarak karşımıza çıkmaktadır (52) (54). İşlemlere bağlı komplikasyonlar % 5 ile % 44 arasında değişmektedir (52 – 55). Tüm yayınlarda bu tarz işlemlerin teknik olarak ekspertiz gerektirdiği özellikle vurgulanmaktadır. EUS kılavuzluğunda pankreas kanalı drenajının yüksek komplikasyon oranları düşmeden yakın gelecekte rutin klinik pratiğimize girmesi zor görünmektedir.

EUS kılavuzluğunda tümör tedavileri

EUS uzunca bir süre tümörlerin teşhis ve evrenmesinde kullanıldıktan sonra, son yıllarda habis lezyonların tedavi sürecinde de kullanılmaya başlandı. Bu işlemlerden özellikle EUS kılavuzluğunda yerleştirilen işaretleri (marker) hedefleyen radyoterapi uygulanması ve EUS kılavuzluğunda radyoaktif çekirdeklerin (brakiterapi) yerleştirilmesi ön plana çıkmıştır.

Günümüzde bölgesel radyoterapi uygulanırken, tümör komşuluğundaki normal dokunun da radyasyona maruz kalması

kaçınılmaz olduğundan dolayı kısa ve uzun dönemli radyasyon komplikasyonları ortaya çıkabilmektedir. Yan etkileri azaltmak için üç boyutlu radyoterapi modelleri uygulanmaya başlandı. EUS kılavuzluğunda luminal ve ekstraluminal tümörlerin içine yerleştirilen işaretler (marker) radyoterapi sırasında hedef lezyonun doğru belirlenmesinde yol gösterici rol oynamaktadır.

Yeterli bilgi olmamasına rağmen bu işlem sırasında hastalara profilaktik antibiyotik verilmektedir. Lineer ekoendoskop ile tümörün yeri belirlenip, doppler altında iğnenin geçeceği yol üzerindeki vasküler yapıların varlığı ekarte edildikten sonra, ucuna 3 mm uzunluğunda 0.8 mm çapında işaret (marker) yerleştirilmiş 19 G ince aspirasyon iğnesi tümörün içine ilerletilir. İğne ucunun tümörün içinde olduğu endosonografik olarak teyit edildikten sonra stilet ilerletilerek işaret (marker) tümörün içine yerleştirilir (Resim 4).

Bir çalışmada siberknife stereotaktik radyocerrahi tedavisi yapılacak mediastinal ve intra-abdominal tümörleri olan 13 hastaya endoskopik ultrason kılavuzluğunda işaretleme yapıldı (56). İşlem 13 hastanın 11'inde (% 84) teknik olarak başarıyla gerçekleştirildi (56). Her hastaya 3 ila 6 arasında işaret (marker) yerleştirildi. İki hastada işlemin yapılamamasının nedeni ekoendoskopun mide çıkışındaki obstrüksiyona bağlı olarak duodenuma ilerletilememesi ve tümör ile ekoendoskop arasında vasküler yapıların bulunması olarak belirtildi. Bu çalışmada siberknife tedavisinin hastanın prognozuna etkisi incelenmedi. Diğer bir çalışmada radyoterapi öncesi

34 pankreas kanseri hastasının 31'ine (% 91) EUS kılavuzluğunda işaretler (marker) başarı ile yerleştirildi (57). Üç vakada işaretin (marker) yerleştirilememesinin nedeni stiletin çalışmaması, işaretin (marker) kaybolması ve fibrotik tümöre iğnenin sokulamaması olarak gösterildi. Geri kalan 31 vakada yerleştirilen işaretler kılavuzluğunda radyoterapi başarı ile gerçekleştirildi.

Bu işlem teknik olarak güvenli ve yapılabilir olmasına rağmen hastalığın prognozuna etkisi konusunda elimizde bilgi bulunmamaktadır. Prospektif araştırmalar radyoterapi öncesi endosonografi kılavuzluğunda işaretleme yapmanın rolü hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayacak.

Tümör ablasyon teknikleri termal, enjeksiyon ve bölgesel interstisyel radyasyon tedavileri olarak üçe ayrılır. Tümör ablasyon tekniklerinin amacı çevre dokuya zarar vermeden lezyonun içinde toksik etki yaratmaktır. Günümüzde bilgisayarlı tomografi, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleri problemlerin tümörün içine yerleştirilmesi için kullanılmaktadır. EUS teknik olarak diğer görüntüleme yöntemleriyle problemlerin yerleştirilmesinin zor olduğu anatomik lokasyonlarda kullanılma potansiyeline sahiptir. Günümüzde EUS kılavuzluğunda tümör ablasyonu hala araştırma seviyesinde olup rutin klinik pratiğe geçmemiştir.

Brakiterapi çekirdekleri 19G ince aspirasyon biyopsisi iğnesinin içindeki stiletin 1 cm geri çekildikten sonra iğnenin ucuna tersten yerleştirilir. EUS kılavuzluğunda 19G ince aspirasyon biyopsi iğnesinin ucu tümörün içine sokulduktan sonra stilet ilerletilerek brakiterapi çekirdeği tümörün içine yerleştirilir.

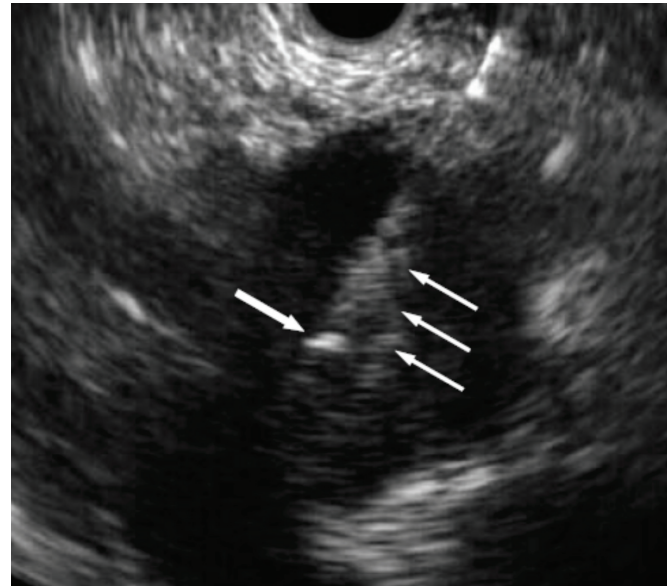
Domuzlarda EUS kılavuzluğunda pankreasa interstisyel brakiterapi çekirdeklerinin başarı ile yerleştirilebileceği gösterildi (58). Lah ve arkadaşları iki adet diaframa yakın abdominal lenf bezinde tekrarlayan skuamöz hücreli ösofagus kanseri hikayesi olan bir hastada EUS kılavuzluğunda brakiterapi çekirdeklerini lenf bezine yerleştirerek bir ilki gerçekleştirdiler (59). I125 (iodin) çekirdekleri lenf bezine 110Gy doz vermek için kullanıldı. Brakiterapi çekirdekleri yerleştirildikten dört ay sonra lenf bezlerinden EUS kılavuzluğunda alınan ince iğne biyopsilerinde habis hücrelere rastlanmadı (59). Benzer bir teknikle mediastinal lenf bezinde tekrarlayan akciğer adenokarsinomuna EUS kılavuzluğunda transösofajial yolla I125 brakiterapi çekirdekleri yerleştirilip başarılı sonuç elde edildi (60). İki araştırma sonucunda, toplam 37 ileri evre pankreas kanseri vakasında EUS kılavuzluğunda gerçekleştirilen brakiterapiyle kısmi ağrı kontrolü sağladı (61-62).

Hayvan modellerinde EUS kılavuzluğunda fotodinamik tedavi (63-64) ve radyofrekans ablasyon teknikleri denenmesine rağmen, şu ana kadar insan deneyleri yapılmadı (65). Bu konuyla ilgili en büyük teknik kısıtlamalar doku ablasyon teknolojisinin endosonografi iğnelere adapte edilememesi, iğ-

nelerin gerekli esnekliğe sahip olmaması ve kesin doz kontrollü tedavinin verilebilmesi için endosonografik üç boyutlu haritalama teknolojisinin yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi kılavuzluğunda tümörün içine ONYX-015 enjeksiyonu pankreas kanseri olan 22 hastada denendi (66). ONYX-015'in içeriğinde habis pankreas kanseri hücrelerini öldüren E1B-55kD geni silinen replikasyon selektif adenovirus bulunuyor. Bu araştırmada tümör boyutlarında objektif değişiklik görülmedi. Lokal enjeksiyon tedavilerinin etkili olabilmesi için kullanılan antitümör ajanlarının tümörün içine yaygın bir şekilde enjekte edilmesi gerekmektedir. Ayrıca tümörlere bilgisayarlı tomografi altında yapılan girişimler sonucu tümörün ekme şeklinde (seeding) yayıldığı bilinmektedir. Tümörün içine antitümör ajanların daha etkin şekilde enjekte edilmesi için EUS denenmeye başlandı. Bu işlemin en önemli avantajı potansiyel olarak yüksek dozda antitümör ajanın, minimal sistemik etkiye neden olabilecek şekilde uygulanabilmesidir.

Aspirasyon için kullanılan ince iğne, enjeksiyon tedavisi için de kullanılabilir. Endosonografik olarak tümörün yeri belirlenip, aradaki vasküler yapı ekarte edildikten sonra EUS kılavuzluğunda iğne lezyonun içine ilerletilir. Tümörün içindeki iğne yavaş yavaş geri çekilirken antitümör ajanı tümörün içine enjekte edilir (Resim 6). Bu işlem değişik açılardan tekrarlanır. Lokal ileri evre pankreas kanserine EUS kılavuzluğunda sitoimplant (allojenic mixed lenfosit kültürü) enjeksiyon tedavisinin güvenilirliği ve yapılabilirliği ilk defa 2000 yılında faz 1 çalışmada denenmiştir (67). Daha sonra EUS kılavuzluğunda intratümöral ONYX-015 enjeksiyon tedavisi denenmiştir



Resim 5. Pankreatik tümörün içine ilerletilen ince iğne (kalın ok) ve tümörün içine enjekte edilen etanolün oluşturduğu bulutlanmanın (ince oklar) endosonografik görüntüsü (Elsevier izniyle Nature dergisinde)

(68). Bu iki ajanla çalışmalar faz 1 ve faz 2 seviyesinden daha ileri gidememiştir. TNFerade en yeni EUS kılavuzluğunda pankreas kanserlerine enjekte edilen antitümör ajanıdır. Bu ajanın kullanıldığı bir vakada (69) ve faz 1 çalışmalarda (70-71) umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular ışığında lokal ileri evre pankreas kanserlerinde EUS kılavuzluğunda TNFerade enjeksiyonu faz 2 ve 3 çalışmalarda değerlendirilmeye başlanmıştır. Lokal ileri evre ösofagus kanserlerinde EUS kılavuzluğunda TNFerade enjeksiyon tedavisinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir (72). Bu çalışmalar ışığında gastrointestinal traktusun içinde ve dışındaki tümörlere EUS kılavuzluğunda antitümör ajanlarının enjekte edilmesiyle ilgili çalışmaları muhtemelen ilerki yıllarda daha sık göreceğiz.

KAYNAKLAR

1. Fogel EL, Sherman S, Devereaux BM, Lehman GA. Therapeutic biliary endoscopy. *Endoscopy* 2001;33:31-8.
2. Carr-Locke DL. Overview of the role of ERCP in the management of diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6 Suppl):S157-60.
3. Covey AM, Brown KT. Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008;11:14-20.
4. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet* 1994;344:1655-60.
5. Van Delden OM, Lameris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008;18:448-56.
6. Lesurtel M, Dehni N, Tiret E, et al. Palliative surgery for unresectable pancreatic and periampullary cancer: a reappraisal. *J Gastrointest Surg* 2006;10:286-91.
7. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Huang JJ, Pitt HA, Yeo CJ. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. *J Am Coll Surg* 1999;188:658-6.
8. Soulez G, Gagner M, Therasse E, et al. Malignant biliary obstruction: preliminary results of palliative treatment with hepaticogastrostomy under fluoroscopic, endoscopic, and laparoscopic guidance. *Radiology* 1994;192:241-6.
9. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, et al. Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution. *Gastrointest Endosc* 2006;64:52-9.
10. Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T. EUS-cholangiodrainage of the bile duct: report of 4 cases. *Gastrointest Endosc* 2003;57:246-51.
11. Will U, Thieme A, Fueldner F, Gerlach R, Wanzar I, Meyer F. Treatment of biliary obstruction in selected patients by endoscopic ultrasonography (EUS)-guided transluminal biliary drainage. *Endoscopy* 2007;39:292-5.
12. Giovannini M, Dotti M, Bories E, et al. Hepaticogastrostomy by echo-endoscopy as a palliative treatment in a patient with metastatic biliary obstruction. *Endoscopy* 2003;35:1076-8.
13. Artifon EL, Chaves DM, Ishioka S, et al. Echoguided hepatico-gastrostomy: a case report. *Clinics* 2007;62:799-802.
14. Bories E, Pesenti C, Caillol F, et al. Transgastric endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: results of a pilot study. *Endoscopy* 2007;39:287-91.
15. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, et al. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001;33:898-900.
16. Puspok A, Lomoschitz F, Dejaco C, et al. Endoscopic ultrasound guided therapy of benign and malignant biliary obstruction: a case series. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1743-7.
17. Ang TL, Teo EK, Fock KM. EUS-guided transduodenal biliary drainage in unresectable pancreatic cancer with obstructive jaundice. *JOP* 2007;8:438-43.
18. Yamao K, Sawaki A, Takahashi K, et al. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in case of papillary obstruction: report of 2 cases. *Gastrointest Endosc* 2006;64:663-7.
19. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, et al. Histological changes at an endosonography-guided biliary drainage site: a case report. *World J Gastroenterol* 2007;13:5512-5.
20. Yamao K, Bhatia V, Mizuno N, et al. EUS-guided choledochoduodenostomy for palliative biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction: results of long-term follow-up. *Endoscopy* 2008;40:340-2.
21. Tarantino I, Barresi L, Repici A, Traina M. EUS-guided biliary drainage: a case series. *Endoscopy* 2008;40:336-9.
22. Bhattacharya D, Ammori BJ. Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003;13:141-8.
23. Rau B, Bothe A, Beger HG. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery* 2005;138:28-39.
24. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008;247:294-9.
25. Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, Kobari M. Surgical aspects and management of acute necrotizing pancreatitis: recent results of a cooperative national survey in Japan. *Pancreas* 1998;16:316-22.
26. Bradley EL 3rd, Howard TJ, van Sonnenberg E, Fotoohi M. Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of surgical and percutaneous alternatives. *J Gastrointest Surg* 2008;12:634-9.
27. Fockens P, Johnson TG, van Dullemen HM, et al. Endosonographic imaging of pancreatic pseudocysts before endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 1997;46:412-6.
28. Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, et al. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet* 2000;356:653-5.
29. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002;56:7-17.

SONUÇ

EUS hedefe yönelik spesifik tedavilerin uygulanmasında diğer yöntemlere göre daha az invaziv ve daha etkin olma potansiyeline sahip bir işlem olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde bazı girişimsel ve tedavisel endoskopik ultrason işlemleri rutin klinik pratiğimizde kullanılmaya başlanmasına rağmen, genel olarak girişimsel endosonografi referans merkezlerinde devam eden araştırma protokolleri dahilinde uygulanmaktadır. Yakın gelecekte teknolojik gelişmelere ve klinik çalışmaların sonuçlarına göre, EUS tekbaşına bir tedavi yöntemi veya diğer tedavi yöntemlerini destekleyecek bir işlem olarak daha sık kullanılacaktır.

30. Charnley RM, Lochan R, Gray H, et al. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy* 2006;38:925-8.
31. Lopes CV, Pesenti C, Bories E, et al. Endoscopic-ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts and abscesses. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:524-9.
32. Weckman L, Kylanpaa ML, Puolakkainen P, Halttunen J. Endoscopic treatment of pancreatic pseudocysts. *Surg Endosc*. 2006;20:603-7. Epub 2006 Jan 19.
33. Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, et al. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006;63:635-43.
34. Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL, et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. *Endoscopy* 2001;33:473-7.
35. Vosoghi M, Sial S, Garrett B, et al. EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage: review and experience at Harbor-UCLA Medical Center. *Medgenmed* 2002;4:2.
36. Varadarajulu S, Lopes TL, Wilcox CM, et al. EUS versus surgical cystgastrostomy for management of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008;68:649-55.
37. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, et al. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 2006;38:355-9.
38. Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, et al. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1102-11.
39. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, et al. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005;61:746-52.
40. DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, et al. Ethanol Pancreatic Injection of Cysts (EPIC): preliminary results of a prospective multicenter, randomized, double blinded study [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB106.
41. Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc* 2008;67:636-42.
42. Levy MJ, Topazian MD, Wiersma MJ, et al. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct Ganglia neurolysis and block. *Am J Gastroenterol* 2008;103:98-103.
43. Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersma MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. *Gastrointest Endosc* 2001;54:316-24.
44. Gress F, Schmitt C, Sherman S, et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol* 1999;94:900-5.
45. Gress F, Schmitt C, Sherman S. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001;96:409-16.
46. Gleeson FC, Levy MJ, Papachristou GI, et al. Frequency of visualization of presumed celiac ganglia by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2007;39:620-4.
47. Giovannini M, Bories E, Moutardier V, et al. Drainage of deep pelvic abscesses using therapeutic echo endoscopy. *Endoscopy* 2003;35:511-4.
48. Varadarajulu S, Drelichman ER. EUS-guided drainage of pelvic abscess. *Gastrointest Endosc* 2007;66:372-6.
49. Trevino JM, Drelichman ER, Varadarajulu S. Modified technique for EUS-guided drainage of pelvic abscess. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1215-9.
50. Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, et al. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1096-106.
51. Rosch T, Daniel S, Scholz M, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002;34:765-71.
52. Tessier G, Bories E, Arvanitakis M, et al. EUS-guided pancreatogastrostomy and pancreatobulbostomy for the treatment of pain in patients with pancreatic ductal dilatation inaccessible for transpapillary endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2007;65:233-41.
53. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, et al. EUS-guided pancreaticogastrostomy: analysis of its efficacy to drain inaccessible pancreatic ducts. *Gastrointest Endosc* 2007;65:224-30.
54. Will U, Fuedner F, Thieme AK, et al. Transgastric pancreatography and EUS-guided drainage of the pancreatic duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007;14:377-82. Epub 2007 Jul 30.
55. Mallery S, Matlock J, Freeman ML. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: Report of 6 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:100-7.
56. Pishvaian AC, Collins B, Gagnon G, et al. EUS-guided fiducial placement for CyberKnife radiotherapy of mediastinal and abdominal malignancies. *Gastrointest Endosc* 2006;64:412-7.
57. Yan BM, Schellenberg D, Koong AC, Van Dam J. EUS guided gold fiducial insertion for image guided radiation therapy of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2008;67:AB225.
58. Sun S, Qingjie L, Qiyong G, et al. EUS-guided interstitial brachytherapy of the pancreas: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2005;62:775-9.
59. Lah JJ, Kuo JV, Chang KJ, Nguyen PT. EUS-guided brachytherapy. *Gastrointest Endosc* 2005;62:805-8.
60. Martinez-Monge R, Subtil JC, Lopez-Picazo JM. Transoesophageal endoscopic-ultrasonography-guided 125I permanent brachytherapy for unresectable mediastinal lymphadenopathy. *Lancet Oncol* 2006;7:781-3.
61. Jin Z, Du Y, Li Z, et al. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2008;40:314-20.
62. Sun S, Xu H, Xin J, et al. Endoscopic ultrasound-guided interstitial brachytherapy of unresectable pancreatic cancer: results of a pilot trial. *Endoscopy* 2006;38:399-403.
63. Chan HH, Nishioka NS, Mino M, et al. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004;59:95-9.
64. Yusuf TE, Matthes K, Brugge WR. EUS-guided photodynamic therapy with verteporfin for ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2008;67:957-61.
65. 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.
66. Mulvihill S, Warren R, Venook A, et al. Safety and feasibility of injection with an E1B-55 kDa gene-deleted, replication-selective adenovirus (ONYX-015) into primary carcinomas of the pancreas: a phase I trial. *Gene Therapy* 2001;8:308-15.
67. Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, 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.
68. Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, et al. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:555-61.
69. Chang KJ, Lee JG, Holcombe RF, et al. Endoscopic ultrasound delivery of an antitumor agent to treat a case of pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:107-11.
70. Chang KJ, Senzer N, Chung T, 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;59:92.

71. Farrell JJ, Senzer N, Hecht JR, et al. Long-term data for endoscopic ultrasound (EUS) and percutaneous (PTA) guided intratumoral TNFerade gene delivery combined with chemoradiation in the treatment of locally advanced pancreatic cancer (LAPC). *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB93.
72. Chang KJ, Senzer N, Swisher S, et al. Multi-center clinical trial using endoscopy (END) and endoscopic ultrasound (EUS) guided fine needle injection (FNI) of anti-tumor agent (TNFerade™) in patients with locally advanced esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB83.