



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Construcción de un modelo predictivo de
malignidad de las lesiones subepiteliales del
tracto gastrointestinal con el uso de
ultrasonografía endoscópica: Estudio
multicéntrico**

Rosario Albis Feliz

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología Clínica
Bogotá, D.C.
2013**

**Construcción de un modelo predictivo de
malignidad de las lesiones subepiteliales del
tracto gastrointestinal con el uso de
ultrasonografía endoscópica: Estudio
multicéntrico**

**Rosario Albis Feliz
Código: 597860**

**Trabajo presentado como requisito para optar al título de:
Magíster en Epidemiología Clínica**

**Director
Ricardo Sánchez Pedraza. MD, MSc**

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología Clínica
Bogotá, D.C.
2013**

“Siempre, antes de realizar un sueño, el alma del mundo decide comprobar todo aquello que se aprendió durante el camino. Hace esto no porque sea mala, sino para que podamos, junto con nuestro sueño, conquistar también las lecciones que aprendimos mientras íbamos hacia Él. Es el momento en el que la mayor parte de las personas desiste. Es lo que llamamos, en el lenguaje del desierto, “morir de sed cuando las palmeras ya aparecieron en el horizonte”.

Paolo Coelho, El Alquimista

Agradecimientos

A el Doctor Víctor Albis, mi Padre, quien siempre ha demostrado confianza y fe en mi, además de un ejemplo a seguir no solo para mi desarrollo personal y profesional; sino al de muchos estudiantes de la Universidad.

A el Doctor Ricardo Sánchez por su guía en este trabajo, a su confianza y paciencia durante su desarrollo, su tiempo y que nunca dudo en su finalización.

Resumen

Introducción

La identificación de masas o bultos cubiertos por epitelio de apariencia normal es un hallazgo frecuente en endoscopia; inicialmente se llamaron submucosas, pero la forma más adecuada de definir las es subepiteliales ya que pueden originarse de cualquier capa de la pared gastrointestinal o por fuera de la misma; frecuentemente se toman muestras de la mucosa para confirmar su origen subepitelial; por lo cual el uso de ecoendoscopia las caracteriza con respecto a su localización (intra o extramural), tamaño y ecogenicidad además podría ser capaz de distinguir entre lesiones malignas y benignas.

Objetivo

Construir un modelo de predicción de malignidad con el uso de las características observadas en pacientes con lesiones subepiteliales durante ecoendoscopia.

Métodos

Se recolectaron en forma consecutiva los pacientes de dos centros de referencia de ultrasonografía endoscópica localizados en la ciudad de Bogotá, en el período del estudio comprendido entre el 1 de enero del 2004 hasta el 31 de junio del 2008 se incluyeron en el estudio 189 pacientes.

Resultados y conclusiones

El análisis univariado mostró que un tamaño mayor de 25mm, bordes irregulares y la heterogeneidad eran predictores de malignidad. Al realizar la regresión logística con las variables significativas encontradas en el análisis univariado encontramos que son significativos el tamaño OR 8.27 ($p < 0.00$ (IC95% 2.84 - 24.11) y los bordes OR 50.55 ($p < 0.000$ (IC95% 9.37 - 272.75); la heterogeneidad no resultó significativa con un OR de 4.44 ($p < 0.062$ (IC95% 0.92 - 21.32).

El modelo de predicción teniendo en cuenta tamaño mayor de 25mm, bordes irregulares y heterogeneidad es capaz de predecir malignidad en el 94% de las lesiones subepiteliales, con una precisión que alcanza el 98%. La conclusión es que el modelo con bordes irregulares y/o tamaño mayor de 25mm tiene una alta sensibilidad para predecir malignidad.

Palabras clave: Lesiones subepiteliales, Malignidad, Ultrasonografía endoscópica, Regresión logística, Predicción.

Abstract

Introduction

A frequent finding at endoscopy are lesions with normal appearing mucosa, initially they were called submucosal lesions; actually they may be called subepithelial so this ones can emerge from any layer of the gastrointestinal wall; or from any other structure that bulges to it. Frequently, the endoscopist takes samples to confirm the subepithelial origin; so the use of ultrasound endoscopy is of vital importance to define localization (intra or extramural), size and echogenicity; and maybe it could distinguish benign from malignant lesions.

Objective

Build a malignancy predictive model using the echoendoscopy characteristics observed in patients with subepithelial gastrointestinal lesions.

Methods

One hundred eighty nine patients were consecutive recruited in two Endoscopic Ultrasonography reference centers of Bogotá, during the study period since January of 2004 until the June of 2008.

Results and conclusions

The univariate analysis showed that size > 25mm, irregular margin and heterogeneity were malignancy predictors. Logistic regression with the outlined variables showed that the following were statistically significant: size OR 8.27 ($p < 0.00$ (IC95% 2.84 - 24.11) and margin OR 50.55 ($p < 0.000$ (IC95% 9.37 - 272.75); heterogeneity was not statistically significant OR 4.44 ($p < 0.062$ (IC95% 0.92 - 21.32).

The prediction model using size > 25mm, irregular margin and heterogeneity predicted malignancy in 94% of the subepithelial lesions, with an accuracy of 98%. So, the most important conclusion of this study was that the model using irregular margin and size >25mm had a high accuracy and also an area under the curve near to 98%.

Key words

Subepithelial lesions, Malignancy, Endoscopic ultrasonography, Logistic regression, prediction

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	VII
Lista de figuras	XI
Lista de tablas	XII
1. Justificación	1
2. Objetivos	3
3. Planteamiento del problema	7
4. Marco teórico	9
5. Estado del arte	14
6 Metodología	20
6.1 Diseño	20
6.2 Población	20
6.3 Criterios de elegibilidad	20
6.3.1 Criterios de inclusión	20
6.3.2 Criterios de exclusión	21
6.4 Pregunta de investigación e hipótesis	21
6.4.1 Pregunta	21
6.4.2. Hipótesis	21
6.4.2.1. Hipótesis nula	21
6.4.2.2. Hipótesis alterna	21
6.5 Tamaño de muestra	21
6.5.1 Muestra	22
6.6 Consideraciones éticas	24
6.7 Definiciones de variables	24
6.7.1 Demográficas	24
6.7.2 Manifestación clínica	24

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1 Tipos de ecoendoscopios	10
Figura 2 Lesión subepitelial: leiomioma de muscular propia.....	12
Figura 3 Lesión subepitelial de cuarta capa: GIST	13
Figura 4 Lesión subepitelial de tercera capa (Submucosa): LIPOMA.....	14
Figura 5 Lesión subepitelial de cuarta capa (Muscular propia): LEIOMIOMA MALIGNO ..	15
Figura 6. CURVAS ROC DE CADA VARIABLE SIGNIFICATIVA.....	35
Figura 7 CURVA ROC DEL MODELO DE PREDICCIÓN.....	36

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos de las características potencialmente malignas en ecoendoscopia usando como patrón de oro la histología.....	17
Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos de las características de benignidad de los tumores estromales gastrointestinales usando como patrón de oro la histología	17
Tabla 3. Resumen de los estudios de lesiones subepiteliales evaluados con ecoendoscopia.....	19
Tabla 4. Tamaño de muestra para regresión logística	22
Tabla 5. Localización de las lesiones.....	31
Tabla 6. Distribución por sexo y patología.....	31
Tabla 7. Síntomas clínicos en relación a patología.....	31
Tabla 8. Comparación de las características endosonográficas entre las lesiones benignas y malignas.....	32
Tabla 9. Distribución de malignidad de acuerdo al tamaño.....	33
Tabla 10. Características operativas de las variables endosonográficas relacionadas con malignidad.....	34
Tabla 11. Modelo de regresión con todas las variables.....	35
Tabla 12. Modelo de regresión final.....	35

Abreviaturas

USE: Ultrasonografía endoscópica

FNA: Punción biopsia con aguja fina

C-KIT: Estudio de inmunohistoquímica para tumores estromales gastrointestinales

GIST: Tumor estromal gastrointestinal

TAC: Tomografía axial computarizada

ROC: Receiver operator curve

AUC: Área bajo la curva

TSE: Tumores o lesiones subepiteliales

CRF: Formato de recolección de caso

OR: Odds ratio o razón de momios

1. Justificación

La justificación de este estudio se fundamenta en lo siguiente:

1. Aunque haya estudios que han evaluado la USE (ultrasonografía endoscópica) como prueba diagnóstica para predecir malignidad, los resultados de los mismos no son consistentes, no proponen diseños robustos y, en general, tienen tamaños de muestra pequeños.
2. Se ha detectado un aumento en la prevalencia de lesiones subepiteliales lo que requiere disponer de mejores herramientas diagnósticas y clasificatorias.
3. Aparición de nuevos e importantes manejos de terapia biológica que logran desaparición y mejoría de supervivencias en este tipo de pacientes.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Construir un modelo de predicción de malignidad con el uso de las características observadas durante ecoendoscopia de las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal.

2.2 Objetivos específicos

- Evaluar las características demográficas de la población estudiada.
- Evaluar las manifestaciones clínicas asociadas con la presentación de lesiones subepiteliales.
- Evaluar características endoscópicas de las lesiones (tamaño, forma, presencia o ausencia de ulceración, localización) para determinar si es necesario incluirlas en el modelo.
- Establecer la prevalencia de lesiones malignas en la muestra estudiada.
- Utilizar la histología como patrón de oro para definir las características operativas de cada una de las variables ecoendoscópicas para predecir malignidad.

3.Planteamiento del problema

Las lesiones subepiteliales o anteriormente denominadas submucosas son un hallazgo frecuente en endoscopia, que pueden originarse de cualquier capa de la pared gastrointestinal o por fuera de la misma; al tomar biopsias de la mucosa que las recubre su histología muestra una arquitectura normal lo cual descarta un origen mucoso por lo cual el uso de ecoendoscopia determina la localización, es decir, si es una lesión de la pared o por fuera de la misma (intra o extramural), su tamaño y su ecogenicidad.^{i,ii} Si la lesión es extramural puede corresponder a compresiones extrínsecas de órganos circundantes verbigracia, el hígado o el bazo; o a patologías intraabdominales diversas no dependientes de la pared; si por el contrario, la lesión es de la pared (intramural), la ecoendoscopia puede predecir la capa de origen histológica y las características ecoendoscopicas ayudan en el diagnóstico diferencial; sin embargo, este diagnóstico incluye lesiones benignas, premalignas y malignasⁱⁱⁱ. La diferenciación de estas tres por ecoendoscopia todavía no se ha definido con claridad en la literatura, es por esta razón que las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal representan un reto diagnóstico para el endoscopista, por lo cual la ultrasonografía endoscópica forma parte de su armamentario diagnóstico con o sin FNA. Ante este escenario decidimos evaluar las características ecoendoscopicas de las lesiones subepiteliales para definir si era probable determinar la presencia de malignidad; para lograr el objetivo se decidió crear un modelo para pronosticar por medio de las características ecoendoscopicas de las lesiones subepiteliales del tracto digestivo la presencia de malignidad.

Los tumores subepiteliales representan un espectro de lesiones localizadas por debajo de la capa mucosa de la pared del tracto gastrointestinal, pueden localizarse en las capas profundas de la mucosa (musculares mucosae), en la submucosa, en la muscular propia o en la serosa o grasa circundante en el esófago y recto que carecen de serosa. Son hallazgos comunes durante la endoscopia, con una incidencia del 0.3%^{iv}; como el

20% tienen potencial maligno es crucial realizar un diagnóstico preciso que determina posteriormente el tratamiento o seguimiento de estas lesiones subepiteliales (TSE). Con la aparición de la ultrasonografía endoscópica (USE) se ha logrado definir el origen y con sus hallazgos ecoendoscópicos el tipo de lesión con alta precisión diagnóstica, es por eso que en la actualidad esta técnica diferencia las lesiones de la mucosa (por ejemplo: pólipos, leiomiomas de la muscularis mucosae y algunos GIST), de la submucosa (páncreas aberrante, lipomas y otras), de la muscular propia (leiomiomas, GIST y otros) y de la serosa (quistes, compromiso por lesiones extramurales, etc.). Pero existe un problema en la diferenciación entre lesiones malignas y benignas, al revisar la literatura encontramos estudios iniciales que comienzan a definir ciertas características como predictores de malignidad entre ellas el tamaño y las características de los bordes, todos estos estudios son retrospectivos y con pocos números de pacientes.^{v,vi} Los diferentes estudios disponibles son pequeños por lo cual la capacidad de la ultrasonografía endoscópica para distinguir lesiones benignas de malignas necesita confirmarse.^{vii,viii,ix,x}

El presente estudio se realizó para construir un modelo de predicción de malignidad basado en las características ecoendoscópicas que se observan durante la evaluación de las lesiones subepiteliales.

4. Marco teórico

Se deben incluir tantos capítulos como se requieran; sin embargo, se recomienda que la tesis o trabajo de investigación tenga un mínimo 3 capítulos y máximo de 6 capítulos (incluyendo las conclusiones).

La ultrasonografía endoscópica (USE) se introdujo a principios de los 80, y ha evolucionado rápidamente como un método diagnóstico de gran importancia en el diagnóstico y estadificación de las lesiones benignas y malignas del tubo digestivo, árbol biliar y de otras estructuras^{xi}. Pero su mayor desarrollo comenzó en 1992, cuando Vilmann^{xii} et al publican la primera punción del páncreas con estudio citológico del material obtenido; desde entonces las indicaciones han aumentado debido a su alta precisión diagnóstica y su baja tasa de complicaciones por debajo del 2%^{xiii,xiv,xv,xvi,xvii}.

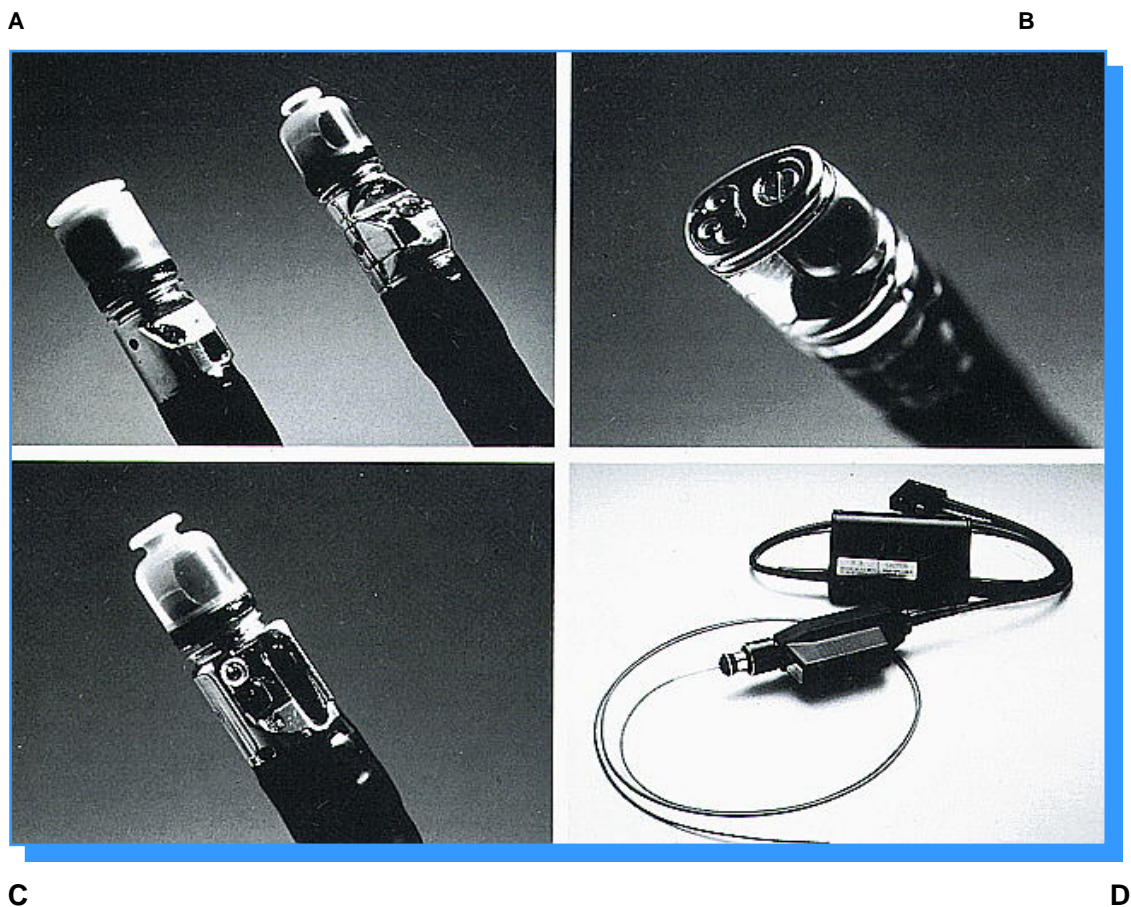
En la figura 1, se observan los diferentes tipos de ecoendoscopios: radiales con una visión de 360 grados, estos fueron los primeros prototipos que posteriormente se fueron mejorando en calidad de imagen, contraste y ganancia; además fueron incorporándose diferentes posibilidades de profundidad en el mismo dispositivo lo cual dio paso a mayor definición de la imagen. Posteriormente, después de la primera punción realizada teniendo como problema el control de la aguja durante el procedimiento se desarrollaron los equipos lineales terapéuticos con una visión de 180 grados que permite un control de la aguja durante todo el procedimiento lo cual junto con la adición del doppler han expandido las indicaciones terapéuticas de esta técnica y por último las minisondas que permiten evaluar lesiones muy pequeñas a través del endoscopio.

La preparación para la USE es la misma que para una endoscopia gastrointestinal es decir, ayuno de 8 horas si es alta o enema rectal para la ecoendoscopia rectal. En general, la ecoendoscopia se realiza con sedación consciente. El paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo, y la técnica puede resumirse de la siguiente forma:

1. El ecoendoscopio se maneja teniendo en cuenta que la punta es rígida y que la visión endoscópica no es frontal sino principalmente oblicua o lateral
2. La imagen es en grises y por lo tanto los reparos anatómicos son fundamentales para la ubicación de las diferentes estructuras
3. En el caso de la evaluación de la pared gastrointestinal es importante identificar las capas de la pared gastrointestinal: mucosa, muscularis mucosae, submucosa, muscular propia y serosa o grasa (acordémonos que ni el esófago ni el recto tienen serosa)

Figura 1: Tipos de ecoendoscopios

En el cuadro A se observan dos ecoendoscopios radiales, en el cuadro B un ecoendoscopio ciego sin visión endoscópica; en el cuadro C un ecoendoscopio lineal y en el cuadro D una minisonda (Ver detalles en el texto)



El diagnóstico diferencial depende de la localización: esófago, estómago, duodeno o recto; y de la capa de origen y de sus características endosonográficas.

Las complicaciones de la USE son raras, y se relacionan principalmente con la sedación, verbigracia la desaturación, la profundización o en el peor de los casos el paro respiratorio; además se han reportado perforaciones principalmente en relación con lesiones estenosantes.

Una de las principales indicaciones de esta técnica es el diagnóstico y diferenciación de las lesiones subepiteliales^{xviii,xix} en donde los diferentes estudios han mostrado que la ecoendoscopia es el método de elección para diferenciar entre las verdaderas lesiones intramurales y las lesiones causadas por compresiones extraluminales por estructuras normales o patológicas^{xx} y además demuestra la morfología de las mismas lo cual permite el diagnóstico diferencial (Figura 2). Para sustentar estas afirmaciones existen múltiples estudios, de los cuales tres con 19, 15 y 20 pacientes respectivamente, han evaluado la precisión de la ecoendoscopia para este tipo de lesiones, usando como estándar de oro la patología obtenida por resección endoscópica o quirúrgica o en algunos casos el seguimiento clínico, logrando una exactitud diagnóstica del 100%, 96% y 96% respectivamente^{xxi, xxii, xxiii}. Las características ecoendoscópicas que se relacionan con malignidad incluyen bordes irregulares, focos ecogénicos mayores de 3mm, espacios quísticos mayores de 4mm y tamaño mayor de 2cm. Cada una de estas características cuando está presente aumenta el riesgo de malignidad en un 30%^{xxiv}.

Durante los últimos años los tumores estromales gastrointestinales (GIST) han venido ocupando a investigadores de diversas disciplinas considerándose todos potencialmente malignos, definiéndose ciertas características como el tamaño y la tasa de mitosis los que mejor se correlacionan con el grado de malignidad.

(Figura 3)

Figura 2: Lesión subepitelial: leiomioma de muscular propia

- A. VISION ENDOSCOPICA
- B. VISION ECOENOSCOPICA

La lesión se señala en la figura con la flecha roja

A

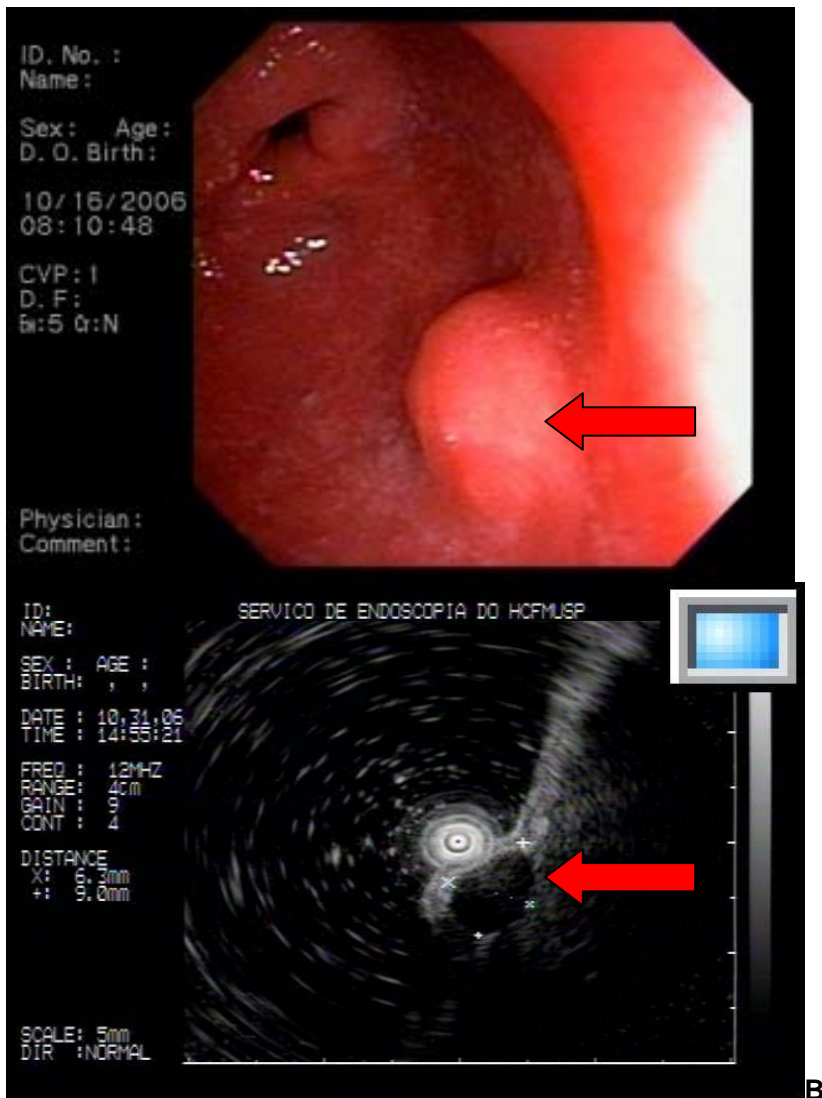
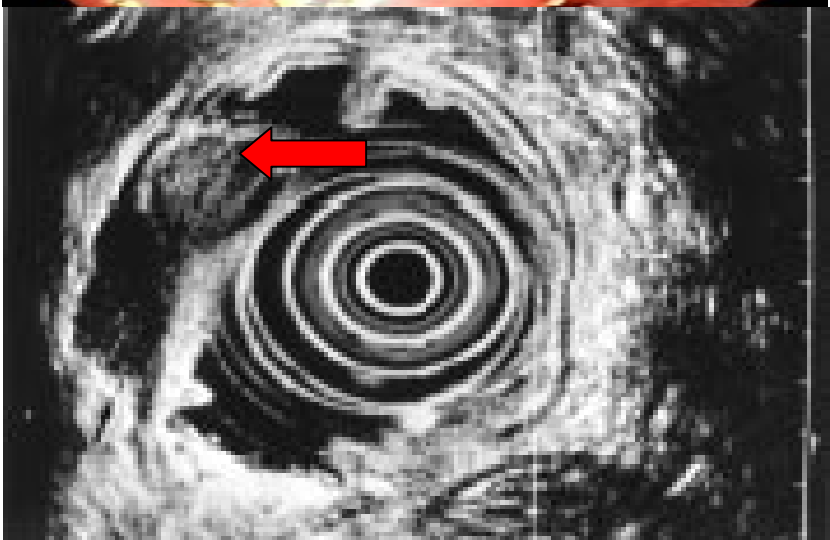
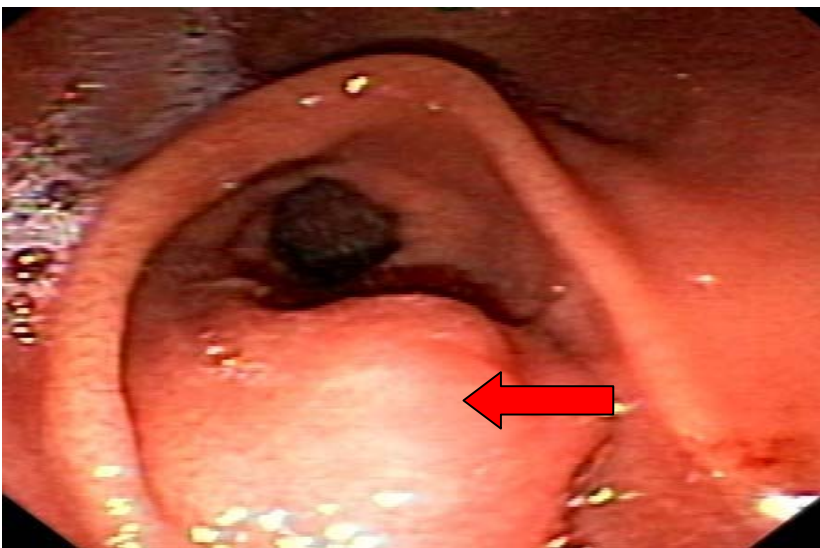


Figura 3. Lesión subepitelial de la cuarta capa: GIST

- A. VISION ENDOSCOPICA
- B. VISION ECOENOSCOPICA:

La lesión se señala en la figura con la flecha roja

A



5. Estado del arte

Los “tumores submucosos”, llamados actualmente en forma más apropiada tumores subepiteliales,^{xxv,xxvi,xxvii,xxviii} son lesiones recubiertas de mucosa normal asintomáticas que usualmente se identifican incidentalmente durante exámenes endoscópicos o radiológicos; incluyen lipomas (Figura 4), estructuras vasculares, quistes, restos pancreáticos, estructuras extramurales y lesiones neoplásicas. Ocasionalmente pueden ser muy grandes, con sobrecrecimiento vascular y presentarse con ulceraciones o hemorragia^{xxv}.

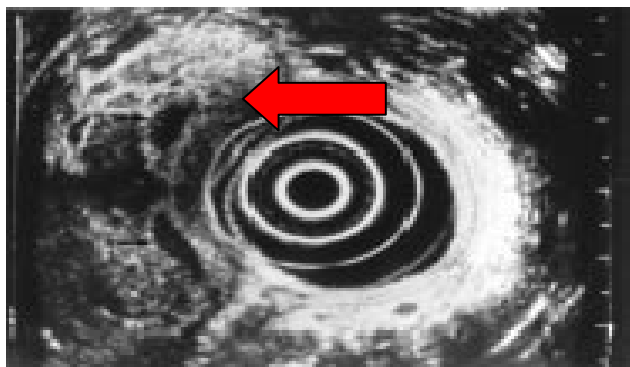
Figura 4 Lesion subepitelial de tercera capa (submucosa): Lipoma

La flecha roja indica la lesión



La lista de condiciones que se presentan como lesiones subepiteliales es grande, con el predominio de los tumores de músculo liso del tracto gastrointestinal (leiomiomas, leiomioblastomas o leiomiosarcomas)^{xxix}(Figura 5).

Figura 5. Lesión subepitelial de muscular propia (cuarta capa): Leiomioma maligno
La flecha roja señala la lesión



Diferenciar estas lesiones es crucial ya que los diferentes estudios han demostrado que una de cada 5 lesiones subepiteliales es neoplásica (20%)^{xxx}; actualmente esta tarea es aún más difícil cuando hay que diferenciar los diferentes tipos de lesiones subepiteliales, esto debido a que cada una tiene una naturaleza y un comportamiento biológico diferente; un ejemplo de esto son los tumores neuroendocrinos o los tumores de células estromales gastrointestinales (GIST) que tienen un tratamiento diferente de los otros tipos de neoplasias subepiteliales.^{xxxi,xxxii} Los GIST son malignos en un 10-30% de los casos,^{xxxiii,xxxiv,xxxv} y se caracterizan por la presencia de inmunopositividad para KIT (CD117, un receptor de membrana con actividad de tirosina quinasa).^{xxxvi} Como resultado de esto la histología es en la actualidad el estándar de oro que se utiliza para diferenciar los diferentes tipos de lesiones subepiteliales. Desafortunadamente, las biopsias endoscópicas raramente son útiles debido a que la mucosa que los recubre como ya se ha anotado es histológicamente normal; por lo tanto el tejido para evaluación histológica sólo se puede obtener por medio de técnicas invasivas como resección endoscópica, biopsia con aguja fina o resección quirúrgica.

El papel para la diferenciación de malignidad con el uso de ecoendoscopia aún no es claro, porque no existen datos uniformes en la literatura para evaluar las características operativas (sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica) de la ultrasonografía endoscópica en la determinación de malignidad de las lesiones subepiteliales. Es así como en el estudio de Hwang se intenta comparar la endoscopia convencional con la ecoendoscopia encontrando que esta tiene una precisión global del 89% para el

diagnóstico de lesiones subepiteliales en comparación con la endoscopia sola, utilizando como patrón de oro la histologíaⁱⁱⁱ. De los diferentes estudios que intentan determinar la posibilidad de predicción de malignidad con base en las características ecoendoscópicas encontramos los siguientes que merecen ser mencionados como base para la realización de este trabajo: En el trabajo de Palazzo^{xxxii}, se revisaron las historias de todos los pacientes con diagnósticos histológicos comprobados y a los cuales se les hubiera realizado una ultrasonografía endoscópica entre marzo de 1989 y diciembre de 1997: se encontraron 56 pacientes con los datos en las historias completos; en la tabla 1 se muestran las características ecoendoscópicas encontradas en los tumores malignos de los pacientes de este estudio, y en la tabla 2 los encontrados en los pacientes con lesiones benignos. Como los mismos autores anotan, este fue un estudio retrospectivo, los datos no estaban completos en todos los pacientes, la forma de recolección de las características ecoendoscópicas no fue uniforme, y no se realizó la revisión de las ecoendoscopias ni de las patologías sólo se limitó a la recolección de datos de las historias; no se define la prevalencia de malignidad para ese estudio. Los pocos estudios prospectivos adolecen de un problema de tamaño de muestra y de diseño o buscan resultados no relacionados con la predicción de malignidad como el estudio de Rosch^{xxxvii}. En este estudio se presenta una tasa de sensibilidad recogida de varios estudios retrospectivos entre el 50 - 64% y de especificidad del 72 al 80%. En general, todos los estudios tratan de dar valor en cuanto a la definición de la ecoendoscopia con respecto a lesiones extra murales o intramurales y a su capacidad de predecir la capa de origen y sus probables diagnósticos diferenciales pero los datos de los diferentes estudios varían en forma importante lo cual se podría explicar por los tamaños de muestra pequeños y la variación en los criterios de evaluación.

Tabla 1. sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos de las características potencialmente malignas en ecoendoscopia usando como patron de oro la histología (Palazzo^{xxxii}).

Solo se presentan los datos del estudio no hay reportados intervalos de confianza.

CARACTERISTICAS EUS	SENSIBILIDAD(%)	ESPECIFICIDAD(%)	VPP(%)	VPN(%)
Márgenes irregulares	50	91	80	76
Espacios quísticos	41	94	82	71
Ganglios	23	97	83	66
Crecimiento exofítico	36	88	67	68
Ulceración	54	70	54	70
Diámetro > 30mm	77	59	56	83
Heterogenicidad	27	67	39	61

Tabla 2 Sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos de las características de benignidad de los tumores estromales gastrointestinales usando como patron de oro la histología (Palazzo^{xxxii})

Solo se presentan los datos del estudio no hay reportados intervalos de confianza.

CARACTERISTICAS EUS	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP(%)	VPN(%)
Márgenes regulares	89	69	81	69
Diámetro < 30mm	53	70	80	40
Homogéneo	58	64	78	41

Los estudios disponibles se dedican principalmente a la diferenciación de lesiones estromales, con precisiones diagnósticas para la endosonografía que varían entre el 33-76% en los diferentes estudios.^{,xxv,xxviii,v,xxviii,xxxix}. El tamaño es la característica que parece tener el mayor valor predictivo positivo para malignidad, es decir, una lesión mayor de 3cm tiene un valor predictivo positivo del 89% de ser maligna.^{xxv,xxviii,x} En diversos estudios la ultrasonografía endoscópica se ha utilizado como una forma de seguimiento de los pacientes con lesiones subepiteliales con intervalos de 6 meses durante dos años, observándose en forma consistente que las lesiones pequeñas de bordes regulares no presentaron cambios significativos en el tamaño ni en los bordes ni en su ecogenidad por lo cual se ha dicho que si es imposible la corroboración histológica el seguimiento ecoendoscópico sería suficiente^{xl}. En el estudio de Palazzo^{xxxii}, se encuentra que los bordes irregulares, la presencia de quistes intralesionales y la presencia de adenopatías podrían predecir lesiones estromales malignas con un valor predictivo positivo del 83%, pero el tamaño no; esto es diferente a la mayoría de los otros estudios; por estos hallazgos tan diferentes es importante realizar un estudio con un mayor tamaño de muestra, ya que la mayoría de los estudios no alcanzan a tener más de 40 pacientes. En ese estudio se debe asegurar que en todos los casos la recolección de las características ecoendoscópicas sea igual, es decir que se definan las variables para homogenizar la información y poder entonces construir un puntaje diagnóstico para determinar malignidad; si se logra este objetivo sería novedoso y de gran importancia clínica ya que actualmente existen terapias dirigidas al manejo de este tipo de lesiones.

Los estudios más relevantes se resumen en la Tabla 3; donde se observa que los resultados son inconsistentes debido al poco número de pacientes y a la diferencia de criterios utilizados, por lo cual realizar un estudio que incluya un mayor número de pacientes, y que además evalúe todas las características ecoendoscópicas de las lesiones subepiteliales está más que justificado.

Tabla 3. Resumen de los estudios de lesiones subepiteliales evaluados con ecoendoscopia

AUTOR	CARACTERISTICAS ECOENOSCOPICAS	CRITERIOS MALIGNIDAD	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Chak ^{v a} Retrospectivo	Bordes irregulares Espacios quísticos >4mm Focos ecogénicos >3mm	>2	80-90% 8-9/10 ^c	No datos
Palazzo ^{xxxiiia} Retrospectivo	Bordes irregulares Espacios quísticos Adenopatías	>1	91%(20/22) ^d	88% (30/34) ^d
Rosch ^x Prospectivo	Tamaño >30mm Bordes irregulares Homogéneo Adenopatía >10mm	>2	64% (7/11)	80% (24/30)
Brand ^{xli} Retros	Tamaño >30mm Bordes irregulares Heterogéneo	>2	80% (16/20)	77%(51/66)
Nickl et al, 2002, retro ^{xliib}	Tamaño >30mm Bordes irregulares ulcerado	>1	100% (11/11)	No datos
Ando et al, 2003, prosp ^{xliia}	Tamaño >50mm Bordes irregulares Espacios quísticos	>2	83% (5/6)	76% (13/17)

^a Sólo se incluyeron tumores originados en las capas musculares

^b Sólo se incluyeron tumores hipoecoicos

^c Resultados de 5 expertos en EUS

^d Se agruparon tumores malignos y borderline

6. Metodología

6.1 Diseño

Estudio de prueba diagnóstica que dentro de la clasificación de Sullivan Pepe^{xliv} sería un estudio de casos y controles prospectivo para crear un modelo de predicción de malignidad con el uso de una regresión logística binaria.

6.2 Población

La población blanco fueron todos los pacientes con lesiones subepiteliales de esófago, estomago, o duodeno a quienes se les haya remitido para una ecoendoscopia.

La población de estudio fueron los pacientes de la población blanco que llegaron remitidos para la realización de una ultrasonografía endoscópica a la Clínica Reina Sofía o al Instituto Nacional de Cancerológica dentro del período del estudio del 1 de enero del 2004 hasta el 31 de junio del 2008.

Se realiza ultrasonografía con tecnica de balon y/o agua de acuerdo a la localizacion con un equipo olympus radial o lineal um3- um20

6.3 Criterios de elegibilidad

6.3.1 Criterios de inclusión

- Disponibilidad de historia clínica.
- Registro de los archivos de videos y fotográficos de las ecoendoscopias de las lesiones subepiteliales de esófago, estomago, o duodeno.
- Procedimiento realizado bajo las guías de la ASGE^{xlv}.
- Contar con el resultado de patología de la lesión.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Que la lesión se localice por fuera de la pared del tracto gastrointestinal.
- Que se hayan utilizado mini-sondas.
- Que se haya sospechado tumor estromal gastrointestinal y no se realizara c-kit.

6.4 Pregunta de investigación e hipótesis

6.4.1 Pregunta

¿El uso de las características ecoendoscópicas de las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal puede predecir malignidad?

6.4.2 Hipótesis

6.4.2.1 Hipótesis nula

El modelo que incluye las características ecoendoscópicas no predice malignidad en las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal

6.4.2.1 Hipótesis alterna

El modelo que incluye las características ecoendoscópicas predice malignidad en las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal

6.5 Tamaño de muestra

Uno de los problemas con los modelos de regresión logística es el cálculo del tamaño de muestra, apareciendo poca literatura al respecto, pero para lograr una aproximación al problema voy a realizar un recuento de las diferentes posibilidades: En 1981, Whittemore^{xlvi} basado en una matriz de información para los parámetros estimados de una regresión logística múltiple y aproximándose a ella mediante otra matriz de covariables, publica una solución de tamaños de muestra en circunstancias uni y multivariadas para eventos raros. En 1989 (Hsieh) aparece otra publicación con objetivos similares basada en la anterior con unas tablas (Tabla 4) que contemplan las diferentes prevalencias asumidas en la enfermedad que se va a estudiar y los odds ratio(OR) que se pretenden detectar.

Tabla 4. Tamaño de muestra para regresión logística, tomado de Hsieh (47)

Tamaños de Muestra para Regresión Logística Univariante

<i>P \ r</i>	<i>0,6</i>	<i>0,9</i>	<i>1,3</i>	<i>1,7</i>	<i>2,0</i>	<i>3,0</i>
0,01	2.334	56.741	9.076	2.158	1.237	480
0,05	518	12.251	1.970	481	285	139
0,10	291	6.689	1.181	271	166	96
0,16	206	4.604	749	192	121	80
0,25	155	3.352	549	145	94	71
0,40	121	2.518	416	114	76	64
0,50	110	2.240	372	103	70	62

Tomado de F.Y. Hsieh (18).

P = proporción general de eventos; **r** = Odds Ratio
 alfa = 5% y poder = 80%.

En 1998, Hsieh^{xvii} publica un trabajo para cálculo de tamaño de la muestra, sin considerar la posibilidad de que exista una probabilidad de baja respuesta en el modelo logístico.

Un principio en la determinación del tamaño de la muestra es que la aproximación utilizada vaya acorde con los objetivos y el diseño de la investigación y análisis planteado. Bull expuso una forma de estimar el tamaño de la muestra adecuado si se quiere detectar una tendencia lineal en el logaritmo del riesgo estimado de una respuesta binaria, basándose en contrastes de hipótesis^{xviii}. Flack y Eudey^{xlix} desarrollaron un método para el cálculo del tamaño de muestra con base en el conocimiento previo de una matriz de datos que contenía información sobre la frecuencia de los factores y por tanto de la variabilidad del parámetro poblacional^l.

Como el impacto del concepto de eventos por variable en los diferentes modelos de análisis conociéndose mejor el lineal y el de Cox, Perduzzi y colaboradores realizan una simulación de Monte Carlo para evaluar el efecto en una regresión logística. Usaron una cohorte retrospectiva con 673 personas con el evento de muerte (252), seleccionaron 7 variables o sea que la tasa de eventos por variable era de 36. Realizaron diferentes modelos con diferentes números de eventos, encontrando que para eventos por variable menores de 10, los coeficientes estaban sesgados tanto en sentido positivo como negativo y un aumento en el error Tipo III; además de problemas de exactitud, precisión y significación de las estimaciones. Con este estudio de modelación se sustenta la fórmula de Freeman: $(n=10*(k+1))$, donde k es el número de variables la cual es la mejor forma de calcular el tamaño de la muestra en este diseño predictivo^{li}.

En nuestro modelo la variable dependiente tiene un resultado binario: benigno o maligno; la prevalencia de malignidad entre las lesiones subepiteliales es del 20%^{xxviii}. Se aplicó la fórmula de Freeman teniendo en cuenta las siguientes variables:

1. Tamaño
2. Capa de origen: mucosa, submucosa o muscular propia
3. Ecogenicidad: Hipoecoico, anecoico o hiperecoico
4. Heterogenicidad: Homogéneo, heterogéneo
5. Presencia de quistes: Si o no
6. Bordes: Regulares o irregulares
7. Presencia de papilas o vegetaciones
8. Presencia de otras alteraciones dentro de la lesión: Ausencia o presencia
9. Presencia o ausencia de adenopatías

La fórmula tendría 18 variables teniendo en cuenta las categorías de cada una; entonces se aplicó la fórmula obteniéndose una muestra de 190 pacientes en total.

6.5.1 Muestra

La muestra correspondió a los primeros 190 pacientes remitidos con diagnóstico de lesión subepitelial reclutados en forma consecutiva durante el período del estudio y que cumplieron los criterios de elegibilidad ya mencionados.

6.6 Consideraciones éticas

El presente es un estudio observacional que se realizó de manera prospectiva sobre información de los resultados del examen bajo estudio que el paciente requería aun cuando no entrara al estudio. Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 se trata de un estudio sin riesgo, y de acuerdo al párrafo primero del artículo 16, puede dispensarse el uso del consentimiento informado en estas situaciones; además se ajustó con las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración e Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

De acuerdo a la resolución 1995 de 1999, la historia clínica es de propiedad del paciente, y el grupo de investigación podrá tener acceso a ella como parte del equipo de salud (artículo 14), previa autorización por parte de los Comités de Ética e Historias Clínicas de cada una de las instituciones participantes, bajo el compromiso de respetar la privacidad del paciente. Este derecho se respetó al eliminar de la base de datos la información que permitiera identificar los participantes del estudio una vez terminado éste y al presentar los resultados y conclusiones mediante datos agregados en lugar de información individual.

El trabajo fue aprobado por el comité de ética de ambas instituciones. No se presentó al comité de ética de la Universidad Nacional ya que estaba aprobado por los comités de ética de las Instituciones participantes.

6.7 Definiciones de variables

6.7.1 Demográficas

- **Edad:** En años cumplidos, cuantitativa discreta.
- **Sexo:** Variable cualitativa nominal dicotómica (hombre o mujer).

6.7.2 Manifestación clínica

- **Dolor:** Cualquier molestia expresada por el paciente como epigastralgia, dolor torácico. Se manejara como una variable cualitativa nominal dicotómica (presencia o ausencia).

- **Obstrucción:** Se evaluó como disfagia, vómito, o llenura o plenitud. Variable cualitativa nominal dicotómica (presencia o ausencia).
- **Sangrado:** Presencia de hematemesis, vómito en cuncho de café, melenas o anemia. Variable cualitativa nominal dicotómica (presencia o ausencia).

6.7.3 Hallazgos endoscópicos

- **Localización:** Refiriéndose al sitio de origen de la lesión (esófago, estómago, duodeno) y su ubicación. Variable cualitativa nominal politómica
- **Ulceración:** Esfacelación de la mucosa con fibrina o evidencia de sangrado (Presencia o ausencia). Variable cualitativa nominal dicotómica.

6.7.4 Ecoendoscopía

- **Tamaño:** Tamaño de la lesión medido en su eje mayor en milímetros, variable cuantitativa discreta, que durante el análisis se evaluó como mayor de 25mm o menor.
- **Capa de origen:** Se refiere a la capa histológica de la cual se origina la lesión (mucosa, muscularis mucosae, submucosa, muscular propia, serosa, o grasa). Variable cualitativa nominal politómica.
- **Ecogenicidad:** Escala de grises (hiperecoico, hipoecoico, anecoico). Variable cualitativa nominal politómica
- **Heterogenicidad:** Homogénea o heterogénea. Variable cualitativa nominal dicotómica
- **Presencia de quistes:** Se define como la presencia de estructuras intralesionales anecoicas con reforzamiento posterior (presencia o ausencia). Variable cualitativa nominal dicotómica
- **Bordes:** Regulares o irregulares. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- **Presencia de papilas o vegetaciones:** Presencia o ausencia. Variable nominal cualitativa dicotómica

- **Otros hallazgos intralesionales:** Cualquier hallazgo diferente a quistes, papilas o vegetaciones. Presencia o ausencia. Variable nominal cualitativa dicotómica.
- **Adenopatías:** Presencia o ausencia. Variable nominal cualitativa dicotómica.

6.7.5 Patología

Diagnóstico: Maligno o benigno; variable nominal cualitativa dicotómica.

6.8 Recolección y procesamiento de la información

Se recolectaron en forma prospectiva en el período del estudio los pacientes que asistieron a realizarse una ultrasonografía endoscópica para evaluación de lesiones subepiteliales de cualquier localización gastrointestinal durante el período del estudio. Durante el examen se recolectaron los datos de los pacientes y la indicación del procedimiento. Es importante anotar que en los dos centros del estudio se siguen las técnicas descritas por la ASGE que determinan la calidad del procedimiento^{xiv}, y además se cuenta con el mismo equipo: un ecoendoscopio Olympus radial UM3- Um20 y un lineal de iguales características. Después de realizarse el examen como la mayoría de los pacientes son remitidos de otras instituciones se procedió a registrar la Institución remitente y el médico solicitante para poder realizar seguimiento y búsqueda posterior de la patología.

El manejo de información se realizó de acuerdo al Sistema de Manejo de datos de Investigación. La información se registró de acuerdo al libro de códigos, donde se encuentra el nombre, la clasificación, el rótulo, y el rango de los posibles valores de la variable. (Anexo 1) y se recopiló en el CRF (Formato de recolección de caso). Estos se archivaron en un archivo diseñado para tal fin que se mantuvo bajo llave en el archivo de gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología. Los datos grabados en el computador del Instituto y de la Clínica Reina Sofía contaron con una clave especial de acceso que solo conocían los investigadores.

Posterior a la recolección de los pacientes necesarios en las dos instituciones se revisaron los videos en conjunto para recolectar la información y disminuir la variabilidad interobservador; posterior a esto se buscaron las patologías.

En un primer paso previo a la grabación de los datos en la base creada en Excel, todos los formatos se revisaron en busca de información faltante o campos mal diligenciados. Se contrató una persona externa para la grabación de la información con amplia experiencia. Posteriormente los datos se revisaron de forma manual en busca de errores de grabación.

6.9 Análisis estadístico

6.9.1 Análisis descriptivo

Se realizó un análisis inicial descriptivo con proporciones, frecuencias de las características de la población del estudio, de los principales hallazgos endoscópicos y ecoendoscópicos representados en medidas de tendencia central, junto con sus medidas de variabilidad, proporciones, tablas y gráficas. La mayoría de las variables son categóricas y se compararon cada una con el desenlace utilizando el estadístico χ^2 o la prueba exacta de Fisher, dependiendo de la estructura de las tablas de contingencia.

6.9.2 Modelo

Una razón para tomar cada variable (característica) de la ecoendoscopia por separado con respecto a sus características operativas, era para determinar si cada una por separado era predictor o si era necesario la combinación de todas o algunas. Con base en esto se tomó cada característica como si fuera una prueba por separado, teniendo en cuenta que dentro de la evaluación de pruebas diagnósticas ninguna es perfecta; por tal razón su combinación en secuencia o en paralelo nos acerca más a un predictor ideal^{xliv}.

Para lograr esto, Sullivan Pepe^{xliv}, sugiere utilizar varios métodos como son:

1. La combinación Booleana cuando los predictores son binarios, que en nuestro caso aplicaría para algunas características verbigracia bordes regulares o irregulares; en este caso se usan conectores como “AND”, “OR” o “NOT”; creándose las reglas de

clasificación como “Cree lo positivo” (BP) o “Cree lo negativo” (BN). Si utilizáramos dos características binarias en nuestro caso bordes (regulares o irregulares) y tamaño (menor de 3cm o mayor de 3cm) entonces si aplicamos BP= bordes irregulares o tamaño mayor de 3cm y para BN sería bordes regulares y tamaño menor de 3cm. Esto lleva a que la regla BP aumenta la sensibilidad con respecto a los componentes de la prueba y la regla BN aumenta la especificidad pero disminuye la sensibilidad. Lo que en la práctica clínica significa que si tengo disponibles pruebas altamente específicas debo aplicar la regla BP, lo que hace que la sensibilidad aumente con la combinación de las pruebas; y si por el contrario tengo disponible pruebas altamente sensibles pero no específicas debo aplicar la regla BN, lo cual mejora la especificidad manteniendo la sensibilidad.

2. El principio de razón de probabilidad: Donde para una sola prueba el principio de verosimilitud de una sola prueba (Y) tiene la mejor curva ROC entre todas las posibles funciones de esa prueba (Y). Hay ejemplos de este principio en estudios de ovario y próstata donde a partir de marcadores serológicos y ecografía pueden clasificar en dos o más subtipos de estas neoplasias, lo cual permite mejorar el desempeño de cada prueba por separado.
3. Optimizar el puntaje de riesgo: A partir de la aplicación del teorema de decisiones de Bayes se puede concluir que para combinar el resultado de múltiples pruebas diagnósticas se debe ajustar la función del puntaje de riesgo.
4. Calculando el puntaje de riesgo: En este escenario se usan los datos para calcular la función del puntaje de riesgo y basar la regla de clasificación en un umbral apropiado para el resultado de la función calculada $RS(Y)$. Para esto existen múltiples abordajes como son los métodos de regresión binaria, la regresión logística, los árboles de clasificación, las redes neurales, entre otras^{xiv}.

Se calcularon las características operativas de cada variable de la prueba diagnóstica y cálculos de sus intervalos de confianza del 95%, con el comando “diagit” del programa STATA. Para cada variable se construyeron las respectivas ROC que se compararon mediante el estadístico de Hanley y McNeil^{lii,liii,liiv}.

Para el desarrollo del modelo de predicción se utilizó regresión logística teniendo en cuenta que la variable dependiente (malignidad sí o no) es de tipo binomial. Para el desarrollo de este modelo se siguieron estos pasos:

1. Se realizó un análisis univariado de cada una de las variables independientes.
2. Una vez completado el análisis univariado, se seleccionaron las variables que mostraran asociación con la presencia de malignidad, utilizando un nivel de significación del 20%^{lv}.
3. Se evaluó la colinealidad siguiendo la recomendación de Hosmer-Lemeshow^{lvi}
4. Selección de variables: se realizó con un procedimiento stepwise con probabilidad de entrada de 0.1 y de salida de 0.2^{lv}.
5. Se usó la estadística de Wald para verificar la importancia de cada variable en el modelo.
6. Para verificar el ajuste del modelo a los datos del modelo se realizó una prueba de bondad de ajuste con la prueba de Hosmer Lemeshow^{lvii}
7. Se realizó una curva ROC y se calculó el área bajo la curva para evaluar la exactitud del modelo para predecir malignidad.

Todos los análisis estadísticos se realizó con el programa STATA 10 ®.

7.Resultados

En el período del estudio comprendido entre el 1 de enero del 2004 hasta el 31 de junio del 2008 se incluyeron en el estudio 247 pacientes remitidos para la realización de una ultrasonografía endoscópica a la Clínica Reina Sofía o al Instituto Nacional de Cancerológica, de los cuales se excluyeron 36 pacientes todos por no contar con patología definitiva, ya fuera por no resección (34) o por citologías reportadas como material insuficiente (2 pacientes).

Entonces la muestra del estudio fueron 189 pacientes de los cuales 70(37%) fueron hombres y 120 (73%) fueron mujeres. La localización más frecuente fue el estómago y el esófago (Tabla 5); de los 189 pacientes para el análisis, el 75.66% (n=143) presentaron lesiones benignas y el 24.34% (n=46) tuvieron lesiones declaradas en patología como malignas.

De las 46 lesiones malignas 17 correspondían a hombres y 29 a mujeres (Tabla 6); con respecto a los síntomas clínicos se presentaron más en las lesiones malignas, solo una paciente mujer con lesión maligna tuvo dolor, 8 pacientes con lesión maligna referían dificultad con la deglución; los pocos síntomas reportados por los pacientes confirman que son lesiones asintomáticas que se descubren por endoscopias rutinarias (Tabla 7). Las lesiones malignas se localizaron 16 en el esófago, 28 en el estomago, 2 en el duodeno, lo cual está en relación con la localización más frecuente en esófago y en estómago.

Tabla 5. Localización de las lesiones

LOCALIZACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE(%)
ESOFAGO	59	31.21
ESTOMAGO	116	61.37
DUODENO	14	7.40
TOTAL	189	100

Tabla 6. Distribución por sexo y patología

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
BENIGNO	56	87	143(75.66%)
MALIGNO	17	29	46 (24.34%)
TOTAL	73	116	189 (100%)

Tabla 7. Síntomas clínicos en relación a patología

VARIABLE	BENIGNO	MALIGNO	TOTAL
Disfagia	0	8	8
Sangrado	0	4	4
Dolor	0	1	1
Asintomático	143	33	176
Total	143	46	189

Los GIST (Tumores estromales gastrointestinales) por su comportamiento impredecible y de acuerdo a la literatura actual siempre se consideran potencialmente malignos.^{lviii} Para fines del estudio si el diagnóstico era confirmado por inmuno-histoquímica, es decir, si el c-Kit era positivo se clasificaban como malignos.

Se revisaron las fotografías y los videos por los dos endoscopistas en forma separada. No existió ningún desacuerdo en cuanto a las variables ecoendoscópicas definidas en el estudio.

Con respecto a las características ecoendoscópicas: ecogenicidad (el 78.67% son hipoecoicas, el 18.48% son hiperecoicas y el 2.84 % son anecoicas); heterogenicidad (el 71.86% son homogéneas y el 28.14% heterogéneo), bordes (79% regulares y 21% irregulares), presencia de quistes, papilas o vegetaciones, adenopatías con patrones de malignidad (isoecoicas con la lesión, redondeadas y mayores de 10mm); estos hallazgos se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Comparación de las características endosonográficas entre las lesiones benignas y malignas

CARACTERISTICAS	BENIGNO	MALIGNO
Mayor de 25mm	4	42
Bordes irregulares	8	38
Heterogéneas	11	35
Hipoecoicas	6	40
Vegetaciones	0	1
Calcificaciones	0	2
Quistes	1	1
Papilas	0	2
Adenopatias	0	4

En cuanto a la capa de origen de la pared gastrointestinal tenemos: 29 (13.74%) originados en la primera capa (mucosa), 78 (36.97%) de la segunda capa (muscularis

mucosae), 30 (14.22%) de la tercera capa (submucosa), 68 (32.23%) de la cuarta capa (muscular propia) y 6 (2.84%) originados en la quinta capa (serosa o grasa si correspondía a esófago o recto).

Se observa que el 86.9% de las lesiones malignas eran hipoecoicas que el 76% eran heterogéneas, que el 82% tenían los bordes irregulares, que 37 se originaron en la muscularis mucosae o en la muscular propia (11 en la muscularis mucosae y 26 en la muscular propia), que el 91% de las lesiones malignas median más de 25 mm y 27 median más de 30mm.

Los pasos que se siguieron para la selección de las variables para el modelo, fueron los siguientes:

1. Análisis univariado: El tamaño se categorizó en 4 categorías como se observa en la tabla 9

Tabla 9. Distribución de malignidad de acuerdo al tamaño

TAMAÑO	PATOLOGIA		TOTAL
	BENIGNO	MALIGNO	
10-15mm	108	4	112
15-20mm	33	15	48
20-25mm	1	14	15
>25mm	1	13	14
TOTAL	143	46	189

El análisis univariado mostro las siguientes variables significativas:

- Para tamaño, teniendo en cuenta que para integrarla al modelo se categorizo asi menores y mayores de 25mm: Un OR de 2.46, $p < 0.000$ IC95% (1.71- 3.22).

- Para bordes irregulares: Un OR de 5.40 $p < 0.000$ IC95%(4.02- 6.77).
 - Para heterogenicidad: Un OR 0.81, $p < 0.053$ IC95% (-0.009-1.63).
2. Se seleccionaron del análisis univariado las variables con una $p < 0.20$; se toma este punto de corte basados en los criterios de selección de variables teniendo en cuenta además las variables clínicas importantes^{lv}.
 3. El análisis univariado en conclusión mostró que un tamaño mayor de 25mm, bordes irregulares y la heterogenicidad eran predictores por si solas de malignidad. La sensibilidad y la especificidad de las tres variables del modelo se representan en la tabla 10.
 4. Se incorporaron inicialmente todas las variables significativas con una $p < 0.20$, y se procedió a evaluar con el estadístico de Wald una a una las variables significativas comenzando con la de menor significancia y se comparó cada coeficiente estimado con el coeficiente del modelo que contenía sólo esa variable, eliminándose del modelo las variables que no contribuían; luego se calcularon los OR de cada modelo para llegar finalmente al modelo presentado en la Tabla 11.

Tabla 10. Características operativas de las variables endosonográficas relacionadas con malignidad

Variables	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad(IC95%)
Tamaño>25mm	78,43% (66,16-90,70)	98.13% (95.71-100)
Bordes irregulares	82% (73,35- 95,28)	97.9% (94,77-100)
Heterogenicidad	78,43% (66,16-90,70)	88.75% (83.54-93.96)

5. En resumen, el modelo clasifica correctamente el 94.18% (Tabla 12) de las lesiones malignas utilizando dos variables identificadas en el modelo, ya que al retirar la variable heterogenicidad el modelo no varía.
6. En la figura 6 se presentan las curvas ROC de cada variable por separado del modelo, y en la figura 7 la curva ROC del modelo la cual muestra un área bajo la curva cercana al 97%.

Tabla 11. Modelo con todas las variables

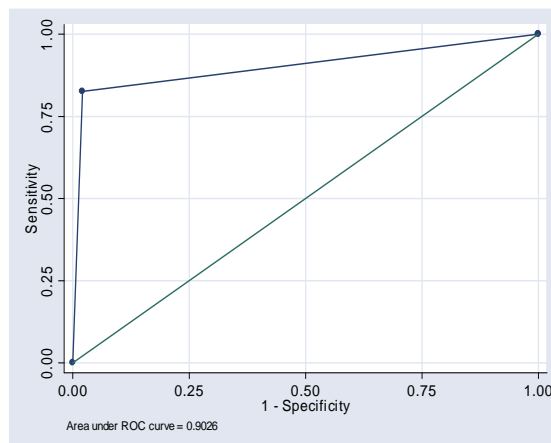
	OR	P>z	IC95%
Bordes	57.29	0.00	10.01 - 327.65
Tamaño	1.23	0.00	1.10 - 1.38
Heterogenicidad	-6.89	0.00	0.77 - 19.14
Quistes	0.009	0.95	5.0e-1.6e+1
Ecogenicidad	3.99	0.18	-0.79-2.93
Sangrado	34.07	0.06	4.19-276.34

Tabla 12. Modelo de regresion final

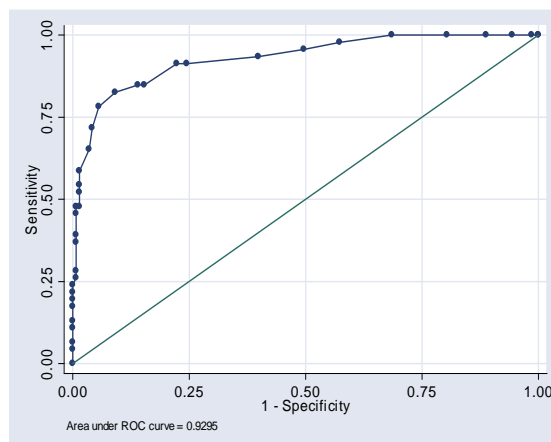
	OR	P>z	IC95%
Bordes	57.29	0.00	10.01 - 327.65
Tamaño	1.23	0.00	1.10 - 1.38

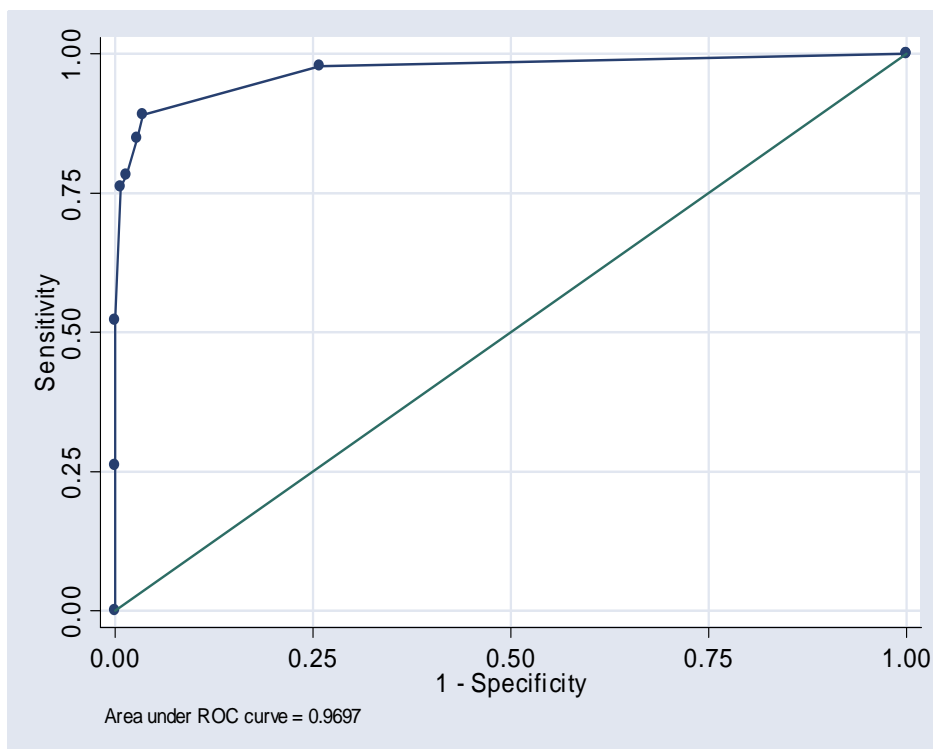
Las características operativas del modelo final, incluyendo sólo bordes y tamaño fueron sensibilidad 94.78%, especificidad 97.2%, valor predictivo positivo 90.70%, valor predictivo negativo 97.2%, clasificándose correctamente 94.18%.

Figura 6. Curvas ROC de cada variable significativa



Bordes



Tamaño**Figura 7. Curva ROC del modelo de predicción**

7. Se evaluó el ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual sugiere un ajuste adecuado (Hosmer-Lemeshow $\chi^2(3) = 2.86$, Prob $> \chi^2 = 0.4130$).

De acuerdo con el anterior análisis el modelo de predicción es el siguiente:

MODELO FINAL:

$$P(x) = e^{-10.98 + (\text{tamaño})2.01 - (\text{bordes})4.72}$$

8. Discusión

Los “tumores submucosos”, llamados actualmente en forma más apropiada tumores subepiteliales,^{lix,lx,lxi,lxii} son pequeñas lesiones recubiertas de mucosa normal asintomáticas que usualmente se identifican incidentalmente durante exámenes endoscópicos o radiológicos; incluyen lipomas, estructuras vasculares, quistes, restos pancreáticos, estructuras extramurales y lesiones neoplásicas. Ocasionalmente pueden ser muy grandes, con sobrecrecimiento vascular y presentarse con ulceraciones o hemorragia^{xxv}. Diferenciar estas lesiones es crucial ya que los diferentes estudios han demostrado que una de cada 5 lesiones subepiteliales o el 20% son malignas^{lxiii}; actualmente esta tarea es aún más difícil cuando hay que caracterizar las lesiones subepiteliales, debido a los diferentes comportamientos de estas neoplasias benignas o malignas, y a la aparición de terapias biológicas específicas como las ofrecidas para los tumores de células estromales gastrointestinales (GIST) .^{lxiv,lxv} Los GIST son malignos en un 10-30% de los casos,^{lxvi,lxvii,lxviii} y se caracterizan por la presencia de inmunopositividad para KIT (CD117, un receptor de membrana con actividad de tirosina quinasa).^{lxix} Como resultado de esto la histología es en la actualidad el estándar de oro que se utiliza para diferenciar los diferentes tipos de lesiones subepiteliales. Desafortunadamente, las biopsias endoscópicas raramente son útiles ya que las lesiones se localizan por debajo del epitelio que en estas lesiones es normal; por lo tanto, si se requiere la toma de material para evaluación histológica sólo se puede obtener por medio de técnicas invasivas como resección endoscópica, biopsia con aguja fina o resección quirúrgica.

En los últimos años la ecoendoscopia ha ido ocupando un rol fundamental en la evaluación de estas lesiones, que podemos resumir como sigue:

1. Diferencia entre compresiones extrínsecas o lesiones originadas en la pared del tubo digestivo, con una seguridad del 100%^{lxx}.

2. Una vez que se ha establecido que la lesión es de la pared gastrointestinal, el segundo objetivo de la ecoendoscopia es determinar en qué capa se origina (mucosa, muscularis mucosae, submucosa, muscular propia, serosa o adventicia) su localización, sus bordes (regulares o irregulares), su ecogenicidad (hiperecoica, hipoecoica, isoecoica o anecoica) y su aspecto (homogénea, heterogénea).
3. Luego de caracterizarla determinamos su tamaño.

El papel para determinar la malignidad con el uso de ecoendoscopia de estas lesiones aún no es claro, a pesar de que esta información es crucial para planear el tratamiento necesario. Con esto en mente evaluamos la literatura en busca de las características operativas (sensibilidad, especificidad y precisión) de la ultrasonografía endoscópica para determinar su papel en la predicción de malignidad en las lesiones subepiteliales; y nos dimos cuenta que el examen se componía de diferentes características que su suma era las que predecían o no la presencia de malignidad, por esta razón se decidió determinar las características operativas de cada una de las variables del examen por separado; como se ha hecho con los estudios de lesiones de próstata^{lxxi} o de masas anexiales^{lxxii, lxxiii} donde a partir de las características ecográficas junto con marcadores tumorales se crean modelos de predicción de malignidad. En resumen la importancia de evaluar cada característica ecoendoscópica por separado era determinar primero si una sola característica era suficiente para predecir malignidad o si la suma de múltiples pruebas tenía mejores características operativas como lo recomiendan algunos autores^{xliv}.

Si comparamos los resultados obtenidos con los diferentes estudios una de nuestras fortalezas es el número de pacientes que fueron 189, la serie más grande en la literatura es un estudio multicentrico de Rosch et al^{lxxiv} con 83 pacientes con problemas de comparación de resultados entre los diferentes centros y a un estándar de oro imperfecto ya que no tuvieron estudio histopatológico en todos los pacientes, unos se siguieron 6 meses y a otros les realizaron otra prueba diagnóstica hecho que no se corrigió en el análisis estadístico, lo cual llevo a una baja sensibilidad y especificidad para la diferenciación entre lesiones benignas y malignas (64 y 80% respectivamente).

Los pocos estudios prospectivos adolecen de un problema de tamaño de muestra y de diseño o buscan resultados no relacionados con la predicción de malignidad como el estudio de Rosch^{lxxiv}. En este estudio se presenta una tasa de sensibilidad recogida de varios estudios retrospectivos entre el 50 - 64% y de especificidad del 72 al 80%.

En general, todos los estudios hacen énfasis en el uso de la ecoendoscopia para diferenciar las compresiones extrínsecas de las lesiones de la pared gastrointestinal o intramurales, y a su capacidad de predecir la capa de origen y sus probables diagnósticos diferenciales, verbigracia páncreas aberrante, leiomiomas, lipomas o GIST.

Los datos de los diferentes estudios varían en forma importante, lo cual se podría explicar por los tamaños de muestra pequeños, y los criterios de evaluación. En nuestro estudio tuvimos un buen tamaño de muestra que como se describió en otro aparte se calculo teniendo en cuenta el número de variables para lograr un buen modelo de predicción.

Se utilizó un patrón de oro estándar para todos los pacientes evaluados que fue histopatología de la lesión y cuando era necesario inmunohistoquímica, con esto se definieron los criterios de malignidad, y con la variable desenlace binaria malignidad, encontramos que la sensibilidad de la heterogenicidad es del 76% para predecir malignidad; de los bordes 82%, y del tamaño 91%; creamos el modelo con los bordes y el tamaño con lo cual encontramos que predice el 94.18% de las lesiones malignas utilizando las dos variables identificadas en el modelo.

Los estudios disponibles se dedican principalmente a la diferenciación de lesiones estromales lo cual además limita la extrapolación de datos, con valores de precisión diagnóstica para la endosonografía que varían entre el 33-76% en los diferentes estudios.^{,xxv,xxviii,v,lxxv,lxxvi} El tamaño es la característica que parece tener el mayor valor predictivo positivo para malignidad, es decir, una lesión mayor de 3cm tiene un valor predictivo positivo del 89% de ser maligno.^{xxv,xxviii,x} En nuestro estudio, el tamaño mayor de 25mm tiene una sensibilidad el 91% similar a casi todos los estudios publicados, pero la heterogenicidad de la lesión y los bordes irregulares tienen una alta sensibilidad y valor predictivo positivo para malignidad, al observar el modelo que obtuvimos los bordes

irregulares y el tamaño son los mayores predictores de malignidad y el retirar la covariable heterogeneidad no afecta el modelo ya que está última no tiene el peso suficiente ni es estadísticamente significativa.

La ultrasonografía endoscópica se ha utilizado como medio de seguimiento de los pacientes con lesiones subepiteliales en diversos estudios y se ha observado que con intervalos de 6 meses durante dos años en las lesiones pequeñas de bordes regulares estos no presentaron cambios significativos en el tamaño ni en los bordes ni en su ecogenidad por lo cual se ha dicho que si es imposible la corroboración histológica el seguimiento ecoendoscópico sería suficiente^{lxxvii}. En el estudio de Palazzo^{xxxii}, encuentran que los bordes irregulares, la presencia de quistes intralesionales y la presencia de adenopatías podrían predecir lesiones estromales malignas con un valor predictivo positivo del 83%, pero el tamaño no; esto es diferente a la mayoría de los otros estudios.

Los resultados son consistentes con lo publicado en estudios anteriores, es decir, un tamaño mayor de 25mm y/o la presencia de bordes irregulares son predictores de lesiones malignas

El uso de varios exámenes diagnósticos para definir si una lesión es maligna o no se ha venido estudiando en diversos trabajos de masas de ovario o próstata como ya se ha mencionado^{lxviii, lxx, lxxi, lxxii}. El uso de marcadores biológicos serológicos en paralelo permite mejorar la exactitud diagnóstica tanto clínica como estadística en estas lesiones y en diversas lesiones malignas o potencialmente malignas del tracto gastrointestinal. Es por eso que al evaluar cada característica ecoendoscópica utilizada en la clasificación de las lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal, se comportan como pruebas diagnósticas individuales y se puede definir su capacidad predictora por separado para poder saber si por si solas son predictores o si se requiere la combinación de dos o más para predecir malignidad.

9. Conclusiones y recomendaciones

Nuestro modelo de predicción teniendo en cuenta tamaño mayor de 25mm, y bordes irregulares es capaz de predecir malignidad en el 94% de las lesiones subepiteliales, con una excelente precisión que alcanza el 98%; la presencia de al menos bordes irregulares o tamaño mayor de 25mm tiene una alta sensibilidad para predecir malignidad, con una especificidad del 97%.

Creemos que nuestro modelo se debe integrar en la decisión clínica diaria de nuestros pacientes ya que nos orientaría para definir en cuales pacientes se puede realizar seguimiento programado y a cuales debemos definirles el tipo de resección endoscópica, laparoscópica o quirúrgica.

El paso a seguir es tratar de aplicar estadística Bayesiana para crear una red neural que en últimas es la base de muchos algoritmos en neoplasias principalmente ováricas y de próstata. Tengamos en cuenta que la oncología y en especial la tamización apuntan en el futuro a paneles serológicos y de imágenes que dentro de redes neurales podrían guiar el paso a seguir en estos pacientes.

A. Anexo: Libro de códigos

VARIABLE	ETIQUETA	CATEGORIA	ETIQUETA	RANGO
EDAD	Edad	Años	Años	10-100
Sexo	Sexo	Hombre	1	
		Mujer	2	
Dolor	Dolor	Si	1	
		No	0	
Obstrucción	Obs	Si	1	
		No	0	
Sangrado	San	Si	1	
		No	0	
Localización	Local	Esófago	1	
		Estómago	2	
		Duodeno	3	
		Recto	4	
Ulceración	Ulcer	Si	1	
		No	0	
Tamaño	Tamaño	mm	mm	1-100
Ecogenicidad	Eco	Hiperecoico	1	
		Hipoecoico	2	
		Anecoico	3	
Heterogenicidad	Hetero	Homogénea	1	
		Heterogénea	2	
Quistes	Quistes	Presencia	1	
		Ausencia	0	
Bordes	Bordes	Regulares	1	
		Irregulares	2	
Papilas	papila	Presencia	1	
		Ausencia	0	
Calcificaciones	Cal	Presencia	1	
		Ausencia	0	
Vegetaciones	Vege	Presencia	1	
		Ausencia	0	
Adenopatías	Adeno	Presencia	1	
		Ausencia	0	
Patología	Pato	Maligno	1	
		Benigno	0	

Bibliografía

- ⁱ Caletti G, Zani L, Bolondi L, Brocchi E, Rollo V, Barbara L. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumour. *Gastrointest Endosc.* 1989; 35: 413-8.
- ⁱⁱ Motoo Y, Okai T, Ohta H, Satomura Y, Watanabe H, Yamakawa O, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extra luminal compressions mimicking gastric submucosal tumours. *Endoscopy* 1994; 26:239-42.
- ⁱⁱⁱ Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass. *Gastroenterology* 2004; 126: 301-7.
- ^{iv} Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions: the results after routine endoscopy. *Surg Endosc* 1991;5: 20-3.
- ^v Chak A, Canto M, Rösch T, et al. Endonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumours. *Gastrointest Endosc* 1997;45: 468–73.
- ^{vi} Rösch T, Classen M. *Gastroenterological endosonography*. Stuttgart: Thieme, 1992.
- ^{vii} Tio TL, Tytgat GNJ, Den Hartog Jaeger FCA. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumours in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc* 1990;36:342–50.
- ^{viii} Yamada Y, Kida M, Sakaguchi T. A study on myogenic tumours of the gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *Digestive Endoscopy* 1992;4:396–408.
- ^{ix} Caletti G, Zani L, Bolondi L, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumour. *Gastrointest Endosc* 1989;35:413–18.

^x Rösch T, Lorenz R, Dancygier H, et al. Endosonographic diagnosis of submucosal upper GI tract tumours. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:1–8.

^{xi} Dancygier H. Endoscopic ultrasonography of the upper gastrointestinal tract. *Ballieres Clin Gastroenterol* 1991; 5: 19–36

^{xii} Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 172-173

^{xiii} Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997; 29: 854–858

^{xiv} Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387–393

^{xv} Chang KJ, Wiersema MJ. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and interventional endoscopic ultrasonography. *Emerging technologies. Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 221–235

^{xvi} Volmar KE, Vollmer RT, Jowell PS et al. Pancreatic FNA in 1000 cases: a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 854–861

^{xvii} Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 552–555

^{xviii} Rösch T. Endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal tumors: a literature review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5:609 –14.

^{xix} Zhang QL, Nian WD. Endoscopic ultrasonography diagnosis in submucosal tumor of stomach. *Endoscopy* 1998; 30 Suppl I: A69–71.

^{xx} Rösch T, editor. Endoscopic ultrasonography: state of the art 1995, part 1. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5:475–691.

^{xxi} Motoo Y, Okai T, Ohta H et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 1994; 26: 239–242

-
- ^{xxii} Rosch T, Kapfer B, Will U et al.; German EUS Club. Endoscopic ultrasonography. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 856–862
- ^{xxiii} Krstic M, Pesko P, Pavlovic A et al. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in differential diagnosis of subepithelial oesophago-gastric lesions. *Acta Chir Iugosl* 2005; 52: 101–108
- ^{xxiv} Chak A, Canto MI, Rösch T et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 468–473
- ^{xxv} Chak A. EUS in submucosal tumours. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(Suppl 4):S43-8.
- ^{xxvi} Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass. *Gastroenterology* 2004; 126:301-7.
- ^{xxvii} Saftoiu A, Vilmann P, Ciurea T. Utility of endoscopic ultrasound for the diagnosis and treatment of submucosal tumours of the upper gastrointestinal tract. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 215-29.
- ^{xxviii} Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15:33-54.
- ^{xxix} Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, et al. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:44– 9.
- ^{xxx} Zakai D, Snady H, Paradiso H, et al. Accurate diagnosis of gastrointestinal (GI) submucosal (SM) lesions with endoscopic ultrasound (EUS) and histology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2644.
- ^{xxxi} Chaka A, Canto MI, Rosh T, Dittmer HJ, Hawes RH, Tao TL, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumours. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:468-73.
- ^{xxxii} Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier J-P. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46:88-92.

xxxiii Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.

xxxiv Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumours: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-83.

xxxv Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.

xxxvi Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumours using morphology, immunohistochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer* 2001;93:269-75.

xxxvii Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, Ulm K; German EUS Club. Endoscopic ultrasonography: Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. [Scand J Gastroenterol](#). 2002 Jul; 37 (7):856-62.

xxxviii Lee JS, Nascimento AG, Farnell MB, et al. Epithelioid gastric stromal tumours (leiomyoblastomas): a study of fifty-five cases. *Surgery* 1995; 118:653–60.

xxxix Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112:1087–95.

xl Melzer E, Fidder H. The natural course of upper gastrointestinal submucosal tumours: an endoscopic ultrasound survey. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 430-2.

xli Brand B, Oesterhelweg L, Binmoeller KF, et al. Impact of EUS for evaluation of mucosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 290-7.

xlii Nickl N, Gress F, McClave S, Fockens P, Chak A, Savides T, et al. Hypoechoic intramural tumor study: final report [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:AB98.

-
- ^{xliii} Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:37 – 43.
- ^{xliv} Sullivan Pepe, M. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford University Press Inc, New York, 2003. Pg 3-13
- ^{xlv} Jacobson BC – Quality indicators of endoscopic ultrasonography *Am J Gastroenterol* 2006 Apr; 101(4): 898-901.
- ^{xlvi} Whittermore, A. Sample size for logistic regression with small response probability. *J Am Statistical Association* 1981;76:27-32
- ^{xlvii} Hsieh FY, Bloch DA, Larsen M. Sample size tables for logistic regressions. *Statistics in Medicine* 1989;8:795-802
- ^{xlviii} Sánchez-Catalejo Ramirez E. Regresión logística en salud pública. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública. Monografías 2000:19-20.
- ^{xlix} Flack VF, Eudey TL: Sample size determinations using logistic regression with pilot data. *Statistics in Medicine* 1993;12:1079-1084
- ⁱ Hsieh, F.Y., Block, D.A., and Larsen, M.D. A simple method of simple size calculation for linear and logistic regression. *Statistics in Medicine* 1998;17:1623-1634
- ⁱⁱ Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
- ⁱⁱⁱ Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148 (3): 839-43.
- ⁱⁱⁱⁱ McNeil BJ, Hanley JA. Statistical approaches to the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves. [Medical Decision Making: an International Journal of the Society for Medical Decision Making](#) 1984; 4(2):137-50.
- ^{lv} McNeil BJ, Hanley JA. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic curve. *Radiology* 1982, 143(1):29-36
- ⁵⁵ George S. Identification and assessment of prognostic factors. *Semin Oncol.* 1988 15(5): 462-71.

^{lvi} Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic Regression. New York: Wiley, 1989

^{lvii} Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465

^{lix} Chak A. EUS in submucosal tumours. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(Suppl 4):S43-8.

^{lx} Hwang JH, Kimmey MB. The incidental upper gastrointestinal subepithelial mass. *Gastroenterology* 2004; 126:301-7.

^{lxi} Saftoiu A, Vilmann P, Ciurea T. Utility of endoscopic ultrasound for the diagnosis and treatment of submucosal tumours of the upper gastrointestinal tract. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 215-29.

^{lxii} Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15:33-54.

^{lxiii} Zakai D, Snady H, Paradiso H, et al. Accurate diagnosis of gastrointestinal (GI) submucosal (SM) lesions with endoscopic ultrasound (EUS) and histology [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2644?

^{lxiv} Chak A, Canto MI, Rosh T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumours. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:468-73.

^{lxv} Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier J-P. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46:88-92.

^{lxvi} Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.

-
- lxvii Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumours: a review. *Hum Pathol* 2002; 33:478-83.
- lxviii Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
- lxix Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumours using morphology, immunohistochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer* 2001; 93:269-75.
- lxx Chen TK, Wu CH, Lee CL, et al. Endoscopic ultrasonography to study the cause of extra gastric compression mimicking gastric submucosal tumours. *J Formosa Med Assoc* 2001; 100: 758-761
- ⁷¹ Classifications of Focal Prostatic Lesions on Transrectal Ultrasound (TRUS) and the Accuracy of TRUS to Diagnose Prostate Cancer. *Korean J Radiol* 2009; 10(3).
- lxxii Peggy Geomini, Roy Kruitwagen, Gérard L. Bremer, Jeltsje Cnossen, and Ben W. J. Mol. The Accuracy of Risk Scores in Predicting Ovarian Malignancy A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:384–94.
- lxxiii Dorry Boll, Peggy M.A.J. Geomini, Hans A.M. Broimann, Edith A. Sijmons, Peter M. Heintz, Ben W.J. Mol. The pre-operative assessment of the adnexal mass: the accuracy of clinical estimates versus clinical prediction rules. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110, 519–523
- lxxiv Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, Ulm K; German EUS Club. Endoscopic ultrasonography: Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. [Scand J Gastroenterol](#). 2002 Jul; 37 (7):856-62.
- lxxv Lee JS, Nascimento AG, Farnell MB, et al. Epithelioid gastric stromal tumours (leiomyoblastomas): a study of fifty-five cases. *Surgery* 1995; 118:653–60.
- lxxvi Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112:1087–95.

^{lxxvii} Melzer E, Fidler H. The natural course of upper gastrointestinal submucosal tumours: an endoscopic ultrasound survey. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 430-2.