

ARTÍCULO ESPECIAL

Disección submucosa endoscópica. Guía de práctica clínica de la SEED

Gloria Fernández-Esparrach¹, Ángel Calderón², Joaquín de la Peña³, José B. Díaz Tasende⁴, José Miguel Esteban⁵, Antonio Zebenzuy Gimeno-García⁶, Alberto Herreros de Tejada⁷, David Martínez-Ares⁸, David Nicolás-Pérez⁹, Óscar Nogales¹⁰, Akiko Ono¹¹, Aitor Orive-Calzada¹², Adolfo Parra-Blanco¹³, Sarbelio Rodríguez Muñoz¹⁴, Eloy Sánchez Hernández¹⁵, Andrés Sánchez-Yagüe¹⁶, Enrique Vázquez-Sequeiros¹⁷, Juan Vila¹⁸ y Leopoldo López Rosés¹⁹; en representación de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva

¹Unidad de Endoscopia. Servicio de Gastroenterología. CIBEREHD. IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. ²Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Basurto. Bilbao, Vizcaya. ³Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Hospital Virtual Valdecilla. Santander. ⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ⁵Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ⁶Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife. ⁷Servicio de Digestivo. IDIPHIM. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Universidad Autónoma de Madrid. ⁸Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra. ⁹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife. ¹⁰Unidad de Endoscopia Digestiva. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ¹¹Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ¹²Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Galdakao-Usansolo. Bizkaia. ¹³Departamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. ¹⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ¹⁵Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. ¹⁶Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga. ¹⁷Unidad de Endoscopia. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Universidad de Alcalá, IRYCIS. ¹⁸Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. ¹⁹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

INTRODUCCIÓN

La disección submucosa endoscópica (DSE) es una técnica que ha sido desarrollada en Japón para el tratamiento del cáncer gástrico precoz (CGP) y que permite la resección en bloque de la lesión (1), lo que es especialmente importante debido a que la tasa de recurrencia local cuando esto no es posible es del 15 % (2). La experiencia acumulada en los últimos años con DSE es enorme en los países orientales y se considera el tratamiento estándar del CGP (3,4). Posteriormente las indicaciones se han extendido a otras localizaciones (esófago y colon) y otras patologías (tumores submucosos). Sin embargo, la introducción de la DSE en Europa

y Estados Unidos ha sido y sigue siendo lenta. La razón que nos ha llevado a escribir esta guía es familiarizar a los endoscopistas y gastroenterólogos no sólo con las indicaciones generales de la técnica y sus posibles complicaciones sino también con el utillaje necesario para su realización.

INDICACIONES

El principal objetivo de la DSE es la resección completa de las lesiones neoplásicas con la finalidad de obtener

Recibido: 20-11-2013
Aceptado: 30-12-2013

Correspondencia: Leopoldo López Rosés. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Lucus Augusti. c/ San Cibrao, s/n. 27003 Lugo
e-mail: leolopezroses@gmail.com

Fernández-Esparrach G, Calderón A, de la Peña J, Díaz Tasende JB, Esteban JM, Gimeno-García AZ, Herreros de Tejada A, Martínez-Ares D, Nicolás-Pérez D, Nogales O, Ono A, Orive-Calzada A, Parra-Blanco A, Rodríguez Muñoz S, Sánchez Hernández E, Sánchez-Yagüe A, Vázquez-Sequeiros E, Vila J, López Rosés L; en representación de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Disección submucosa endoscópica. Guía de práctica clínica de la SEED. Rev Esp Enferm Dig 2014;106:120-132.

la curación del paciente. Por ello, está reservada a las lesiones superficiales con escaso o nulo riesgo de presentar metástasis linfáticas. El riesgo de metástasis linfáticas viene determinado por factores propios de la neoplasia como son la estirpe celular, el tamaño, la existencia de ulceración, el grado de diferenciación, la presencia de invasión linfática o vascular y la profundidad de la invasión. Según la clasificación TNM (5,6), las neoplasias superficiales del tracto digestivo se localizan en la mucosa y submucosa pero la invasión de esta condiciona un aumento del riesgo de metástasis ganglionares de hasta el 22 %.

Esófago

En Occidente el adenocarcinoma sobre esófago de Barrett representa el 50 % de todos los tumores esofágicos (7,8). Contrariamente, en Asia y África oriental el carcinoma epidermoide es el predominante (9).

La DSE tiene diferentes indicaciones según el tipo histológico de la lesión a tratar (10-12):

1. *Carcinoma epidermoide*: resección de lesiones de más de 15 mm de diámetro mayor, en cualquier localización y de cualquier tamaño. Para lesiones de menor tamaño, la resección mucosa endoscópica (RME) ofrece resultados similares. En lesiones de más de 20 mm, las tasas de curación, ausencia de recurrencia local y de supervivencia libre de enfermedad con DES alcanzan el 99 % y son superiores a las de la RME fragmentada. La incidencia de perforación es del 2,4 % y no es diferente a la de la RME (1,7 %) (13,14). Debido a que se ha descrito una incidencia de metástasis ganglionares de 8,5 % cuando el carcinoma es m3 (afectación de la muscularis mucosae sin afectación de la submucosa), el tratamiento endoscópico debería indicarse sólo para las lesiones con infiltración m1 y m2 (14) en los que la mortalidad de la esofagectomía total (2 %) es igual o superior al riesgo de metástasis, sin que exista diferencia en la supervivencia a largo plazo entre el tratamiento endoscópico y el quirúrgico (5,6,15).
2. *Adenocarcinoma sobre Barrett*: las indicaciones de DSE pueden dividirse en 3 grupos: a) absolutas: DAG o adenocarcinoma intramucoso hasta m2 y lesiones mayores de 20 mm y que no superen los 2/3 de la circunferencia del esófago; b) relativas: adenocarcinoma m3 o sm1 sin evidencia de metástasis ganglionares, o lesiones con DAG o m2 que superen los 2/3 de la circunferencia; y c) experimentales: lesiones con invasión sm2 o mayor en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Finalmente el riesgo de aparición de nuevos focos de adenocarcinoma en el esófago de Barrett residual obliga a realizar un tratamiento ablativo del resto de la mucosa metaplásica bien mediante mucosectomía o radiofrecuencia (16).

Recomendaciones:

- La resección endoscópica es el método más fiable para estadificar la neoplasias superficiales del esófago, al tiempo que disminuye las tasas de esofagectomía y aporta un tratamiento seguro y eficaz a estos pacientes. *Nivel de evidencia 2++*. *Grado de recomendación B*.
- De forma general, el tratamiento endoscópico de las neoplasias superficiales del esófago está indicado en los tumores T1s y T1a en los que no existe diferencia en la supervivencia a largo plazo entre el tratamiento endoscópico y el quirúrgico. *Nivel de evidencia 1+*. *Grado de recomendación A*.
- Para el carcinoma epidermoide superficial de esófago de un tamaño menor a 15 mm las tasas de resección en bloque de la RME son semejantes a las de la DSE con una tasa de recurrencias nula. *Nivel de evidencia 2++*. *Nivel de recomendación B*.
- Sin embargo, para el carcinoma epidermoide superficial de esófago de un tamaño superior a 20 mm, la tasa de curación con DSE es superior a la RME. *Nivel de evidencia 2++*. *Nivel de recomendación B*.
- En el carcinoma escamoso, debido al mayor riesgo de metástasis ganglionares en los casos m3, el tratamiento endoscópico debería indicarse sólo para las lesiones con infiltración m1 y m2. *Nivel de evidencia 2+*. *Grado de recomendación C*.
- En el adenocarcinoma superficial sobre esófago de Barrett, la DES está indicada en lesiones mayores de 20 mm con DAG o carcinoma *in situ* y carcinoma que afecte hasta m2. La DSE puede estar indicada en casos de con alto riesgo quirúrgico y carcinoma invasor que no supere el primer tercio de a submucosa (sm1 = 500 µm). *Nivel de evidencia 2+*. *Grado de recomendación C*.
- En occidente, para las neoplasias superficiales en el esófago de Barrett los resultados de la DSE son similares a los de la RME, y por lo tanto los factores principales que deben tenerse en cuenta para la elección de una u otra son el tamaño de la lesión y la sospecha de que pudiera haber invasión submucosa superficial. *Nivel de evidencia 2++*. *Grado de recomendación B*.
- El riesgo de aparición de nuevos focos de adenocarcinoma en el esófago de Barrett residual obliga a realizar un tratamiento ablativo del resto de la mucosa metaplásica bien mediante mucosectomía o radiofrecuencia. *Nivel de evidencia 2++*. *Grado de recomendación B*.

Estómago

El CGP se encuentra limitado a la mucosa o submucosa (17), siendo la tasa de supervivencia a los 5 años después de gastrectomía con linfadenectomía superior

al 90 % (18,19). La incidencia de metástasis ganglionares en el CGP es baja cuando se encuentra limitado a la mucosa (3 %) pero aumenta hasta un 20 % si afecta la submucosa (20). Se considera que la resección endoscópica es curativa cuando existe una invasión de la neoplasia en la submucosa en una profundidad inferior a las 500 μm . Existen una serie de características morfológicas (clasificación macroscópica, patrón mucoso y vascular) de las lesiones que pueden predecir el riesgo de invasión en profundidad. Las indicaciones para la resección endoscópica del cáncer gástrico precoz son (Tabla I): lesiones de adenocarcinoma bien diferenciado, de un tamaño < 2 cm si son elevadas o lesiones < 1 cm si son deprimidas, excluyéndose las lesiones ulceradas (17). No obstante, progresivamente se han ampliado a lesiones de mayor tamaño y ulceradas (21,22) y más recientemente a adenocarcinoma de tipo indiferenciado (23-26). No obstante, el porcentaje de pacientes que cumplen estos criterios y que presentan metástasis linfáticas supera el 12 % y ello explica los peores resultados reportados (27). En cuanto a los factores de mal pronóstico, se identifican como factores relacionados con una resección no curativa el tamaño de la lesión (> 3 cm), la presencia de ulceración y el tipo histológico (tipo difuso o tipo mixto de la clasificación de Lauren) (28). El riesgo de resección no curativa es < 10 % en tumores no ulcerados, < 3 cm de diámetro y localizados en antro o cuerpo pero el riesgo es > 40 % en tumores no ulcerados, > 3 cm y localizados en fundus así como en tumores ulcerados > 3 cm en cualquier localización o < 3 cm localizados en fundus. En estos casos está indicado el tratamiento quirúrgico (29).

Contraindicaciones: la edad avanzada no parece representar una contraindicación (30,31). Existen datos discordantes sobre el riesgo de hemorragia en pacientes que no discontinúan el consumo de fármacos antiagregantes antes de la DES (32,33). En casos con alto riesgo de fenómenos trombóticos, la necesidad de mantener tratamiento con estos fármacos no debería considerarse una contraindicación (32).

Recomendaciones:

- En el CGP de tipo bien diferenciado la DSE es la primera opción terapéutica independientemente del tamaño y localización de la lesión. *Grado de evidencia 1++*. Nivel de recomendación A.
- El tamaño > 3 cm, presencia de ulceración y localización en el fundus, se asocian a mayor tasa de resección no curativa. *Grado de evidencia 2+*. Nivel de recomendación C.
- La edad avanzada no es una contraindicación para la DES. *Grado de evidencia 2+*. Nivel de recomendación C.
- En casos de alto riesgo trombótico, el tratamiento con fármacos antiagregantes no debería considerarse una contraindicación. *Grado de evidencia 2-*. Nivel de recomendación C.

Tabla I. Resumen de las indicaciones actuales de la disección endoscópica de la submucosa en el tratamiento de lesiones gástricas

Indicaciones clásicas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cáncer gástrico precoz bien diferenciado 2. Lesiones elevadas < 20 mm 3. Lesiones excavadas (no ulceradas) < 10 mm
Indicaciones ampliadas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tumores intramucosos de cualquier tamaño si no presentan ulceración ni invasión linfática 2. Tumores intramucosos, menores de 3 cm, sin invasión linfática, con o sin ulceración 3. Tumores de tipo intestinal, con invasión submucosa ($\text{sm1} < 500 \mu\text{m}$), con tamaño menor a 3 cm y sin invasión vascular 4. Tumores de tipo pobremente diferenciado, menores de 2 cm, sin ulceración

Colon y recto

Las características macroscópicas de las lesiones de colon vienen establecidas por su tipo según la clasificación de París actualizada (34) que incluye la clasificación de las lesiones de extensión lateral (LST) de Kudo (35). Esta clasificación tiene valor pronóstico ya que el riesgo de invasión linfática en el colon difiere según el tipo macroscópico de la lesión. Así, en las lesiones sésiles y planas la resección endoscópica se considera curativa cuando la invasión dentro de la submucosa es menor de 1.000 μm ya que confiere un bajo riesgo de metástasis linfáticas (36,37), mientras que en el caso de las lesiones pediculadas, el límite es más flexible por lo que se ha propuesto una combinación de dos parámetros: por un lado 2.000 μm de invasión en la submucosa (38,39) y, por otro, 4.000 micras de diámetro máximo de invasión en la submucosa (38).

Se consideran tributarias de tratamiento endoscópico (Tabla II): a) las lesiones de cualquier tipo macroscópico; b) los adenomas, tumores intramucosos o tumores con infiltración submucosa superficial; y c) las lesiones menores de 2 cm (40). En el caso de la DES existe una serie de indicaciones (41) (Tabla II) que incluyen lesiones con un alto riesgo de contener adenocarcinoma o que presentan una dificultad adicional para su resección endoscópica.

La frecuencia de aparición de carcinoma y el riesgo de invasión submucosa es mayor para las LST no granulares (LST-NG). La DES estaría indicada en las lesiones de este tipo cuando son mayores de 2 cm. Las LST granulares que presentan nódulos (LST-G mixto) tienen mayor riesgo de contener adenocarcinoma debajo del nódulo dominante y en las áreas pseudodeprimidas, por lo que habría que reseccionar en una sola pieza el nódulo o, en el caso de lesiones de gran tamaño, toda la lesión en bloque. Saito y cols. consideran que está indicado en LST-G mixtos mayores de 3 cm (42). Otras indicaciones de DSE son las lesiones mucosas que presenten fibrosis de la submucosa

Tabla II. Indicaciones de disección endoscópica submucosa en tumores colorrectales

1. Lesiones de gran tamaño (> 20 mm de diámetro) en las que la resección en bloque mediante mucosectomía con asa es difícil aunque la lesión tiene indicación de resección endoscópica:
 - LST no granular (LST-NG), particularmente las de tipo pseudodeprimido
 - Lesiones con patrón de criptas (*pit pattern*) tipo VI
 - Carcinoma con infiltración submucosa
 - Lesión de gran tamaño y tipo pseudodeprimido
 - Lesión de gran tamaño de tipo elevado con sospecha de carcinoma*
2. Lesiones mucosas con fibrosis causadas por prolapso debido a biopsias previas o peristalsis
3. Tumores esporádicos localizados en el contexto de inflamación crónica (p. ej. colitis ulcerosa)
4. Carcinoma precoz residual localizado tras resección endoscópica

*Incluye LST de tipo granular *mixto* (LST-G *mixto*).

LST: *lateral spreading tumor* (tumor de extensión lateral); NG: no granular; tipo VI: patrón V irregular de la clasificación de Kudo (lesión maligna pero subsidiaria de resección endoscópica).

por resecciones o biopsias previas o estar asociados a la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (43). En estos casos el riesgo de perforación o de dejar tumor residual es alto si no se utiliza técnica de disección. La adición de adrenalina al líquido de elevación submucosa puede disminuir la incidencia de hemorragia precoz en pólipos mayores de 1 cm sésiles y pediculados (44-46). La resección endoscópica de lesiones grandes del colon es varias veces más barata que la resección quirúrgica (47) e implica un mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes que sólo es alcanzado tras 1-5 años de convalecencia de los pacientes sometidos a cirugía (48,49).

Tras una DSE en bloque de una lesión grande del colon es necesaria una revisión de la cicatriz en 3-6 meses para descartar la presencia de tumor residual y colonoscopia en 12 meses por los riesgos de nuevos adenomas (50).

Recomendaciones:

- La DSE está indicada para LST-NG mayores de 2 cm. *Nivel de evidencia 1+*. *Grado de recomendación B*.
- Otras indicaciones de DSE son las lesiones mucosas con fibrosis por resecciones o biopsias previas, los tumores asociados a la enfermedad inflamatoria intestinal crónica y los cánceres superficiales residuales tras resección endoscópica. *Nivel de evidencia 2-*. *Grado de recomendación D*.
- La adición de adrenalina al líquido de elevación submucosa puede disminuir la incidencia de hemorragias aunque no evita la utilización de una técnica precisa para coagular los vasos visibles de la submucosa. *Nivel de evidencia 1-*. *Grado de recomendación B*.

- La resección endoscópica de lesiones grandes del colon comparada con la resección quirúrgica es varias veces más barato e implica un mantenimiento superior de la calidad de vida de los pacientes. *Nivel de evidencia 2++*. *Grado de recomendación B*.
- Tras una DSE en bloque de una lesión grande del colon es necesaria una revisión de la cicatriz a los 3-6 meses para descartar tumor residual y una colonoscopia en 12 meses por los riesgos de nuevos adenomas. *Nivel de evidencia 1++*. *Grado de recomendación A*.

Otras

Duodeno

Las lesiones duodenales susceptibles de resección endoscópica incluyen aquellas premalignas como los adenomas, benignas como la hiperplasia de glándulas de Brunner o los lipomas, y lesiones submucosas con potencial maligno, como tumores neuroendocrinos o tumores del estroma gastrointestinal (GIST) (51). La DSE en duodeno es compleja debido a la existencia de una capa submucosa de muy escaso grosor, a la abundante vascularización de la misma y a la presencia de una capa delgada de muscular, todo lo cual aumenta el riesgo de sangrado y perforación, llegando esta última a tasas > 20 % (52). No existe estandarización en cuanto al tamaño de las lesiones a tratar. Los beneficios de la ESD en duodeno son marginales respecto a la EMR (8,9), con la excepción de los tumores submucosos encapsulados (neuroendocrinos, etc.) de tamaño pequeño-medio, en los que la ecoendoscopia haya excluido afectación de la muscular propia o lesiones regionales. La complicación más frecuente es la hemorragia (53). Se debe realizar tratamiento de los vasos visibles con pinzas de coagulación, APC o catéter bipolar, evitando coagulación excesiva, que puede ocasionar perforaciones diferidas. Por otra parte se debe vigilar la posible perforación duodenal, tanto la inmediata como la perforación diferida, en relación con la exposición de la escara a jugo pancreático y bilis (54). La tasa de perforación asociada a DSE en duodeno es inaceptablemente alta en algunos estudios, llegando al 36 %.

Recomendaciones:

- Debido a la elevada incidencia de complicaciones (hemorragia, perforación), la DSE duodenal debe realizarse por expertos o en el seno de ensayos clínicos. *Nivel de evidencia 3*. *Grado de recomendación D*.

Mesofaringe e hipofaringe

Se puede realizar un diagnóstico temprano y tratamiento de estas lesiones mediante DSE (55,56). Esta técnica debe ser realizada por endoscopistas con amplia experien-

cia en DSE. Para delimitar de manera precisa la lesión se puede instilar iodina. Estas exploraciones se deben realizar bajo intubación orotraqueal, para evitar aspiraciones. La colocación del paciente en decúbito supino aumenta el espacio para trabajo al maximizar la elevación laríngea.

Recomendaciones:

- Los tumores superficiales de meso e hipofaríngeo pueden ser tratados mediante DSE. Estas exploraciones se deben realizar bajo intubación orotraqueal, para evitar aspiraciones. La colocación del paciente en decúbito supino aumenta el espacio para trabajo al maximizar la elevación laríngea. *Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.*

Tumores subepiteliales

El origen de la lesión en la capa muscular propia no es factor de exclusión para la técnica según algunos grupos, pero el riesgo de perforación es mayor. El tamaño medio de las lesiones resecaadas en los diversos estudios oscila entre los 20-30 mm de máximo y corresponden en su mayoría a tumores del estroma gastrointestinal (GIST) con bajo grado histológico de malignidad, seguido de leiomiomas y tumores neuroendocrinos. Todas las resecciones descritas fueron realizadas en tubo digestivo alto (esófago, área cardial y estómago), con tasas de resección completa del 95-100 % en las series de casos más largas. La técnica no está estandarizada, habiéndose descrito la tunelización submucosa para la resección de lesiones esofágicas y cardiales (57). También se han publicado series sobre la resección de tumores carcinoides rectales, sobre todo de lesiones de pequeño tamaño y sin afectación de la muscular propia (58).

Recomendaciones:

- Las lesiones subepiteliales dependientes de capa muscular propia pueden ser resecaadas mediante DSE, especialmente las de tamaño pequeño-medio (no mayores de 30 mm). *Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.*

- *Las lesiones subepiteliales esofágicas o cardiales pueden ser accesibles mediante la realización de un túnel submucoso. Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.*

UTILLAJE

Bisturís

Los procedimientos de DSE exigen la utilización de varios instrumentos, cada uno con un cometido específico (59). Los bisturís de DSE tienen una estructura común: son catéteres plásticos con un extremo metálico que varía de un modelo a otro. La inmensa mayoría de los bisturís endoscópicos son monopolares. El área de contacto con el tejido determina las características de corte del bisturí. Un bisturí con un área de contacto pequeña habitualmente produce un corte profundo porque causa una densidad de corriente más alta (60). Según las funciones que realiza el bisturí pueden ser clasificados en: bisturís con capacidad de corte-coagulación y bisturís con capacidad de corte-coagulación e inyección-lavado. Estos últimos tienen capacidad de inyectar líquido y ahorran tiempo al no tener que realizar intercambios con agujas de inyección, consiguiendo una mayor velocidad de disección. También podemos clasificar los bisturís en cubiertos (o con punta aislada) y no cubiertos. En los cubiertos la superficie de corte tiene algún tramo protegido por material aislante, diseño encaminado a restringir la dirección del corte que se obtiene, proporcionando más seguridad en las maniobras de disección (60). Los bisturís descubiertos exponen la superficie de corte sin restricciones y habitualmente presentan un extremo metálico de diferentes longitudes y retráctil. No se puede establecer una clara superioridad objetiva de un diseño frente a otro (61). En la tabla III se describen las características de los bisturís más habituales.

Recomendaciones:

- La selección de un bisturí u otro depende del nivel de habilidad y preferencias personales del explora-

Tabla III. Características de algunos de los bisturís de DSE

Bisturí	Marcaje	Incisión	Corte	Disección	Hemostasia	Fibrosis	Principiantes
Needle Knife	√	√	√	√	X	√	X
Flex Knife	√	√	√	√	X**	X	√
Hook Knife	√*	√	√	√	X**	√	X
IT Knife	X	X	√	√	X**	X	√
Triangle-tip Knife	√*	√	√	√	X**	X	√***
Dual Knife	√*	√	√	√	X**	X	√
Hybrid Knife	√	√	√	√	X**	√	√

√: Adecuado; X: no adecuado. *Pueden ser utilizados para marcaje con la punta del bisturí totalmente retraída. **Útiles para realizar coagulación en sangrados venosos, de bajo flujo, o sangrado procedente de vasos menores de 1 mm. ***Difícil su utilización en fundus y cuerpo.

dor. No se puede establecer una clara superioridad objetiva de un diseño frente a otro. *Nivel de evidencia 2-*. *Grado de recomendación D*.

- No existen diferencias entre el needle-knife y el IT-knife en cuanto a precisión y complicaciones. *Nivel de evidencia 2-*. *Grado de recomendación D*.
- El uso de hook-knife estaría especialmente indicado en aquellas lesiones con fibrosis que no permitan una distensión adecuada del espacio submucoso. *Nivel de evidencia 2-*. *Grado de recomendación D*.
- El hybrid knife podría simplificar el procedimiento de DSE disminuyendo el tiempo del procedimiento y las complicaciones asociadas. *Nivel de evidencia 2++*. *Grado de recomendación C*.
- Se recomienda utilizar un capuchón transparente acoplado a la punta del endoscopio, lo que permite realizar la técnica de manera más segura y controlada. *Nivel de evidencia 4*. *Grado de recomendación D*.

Sustancias de inyección

En la DSE, la inyección submucosa permite crear un habón debajo de la lesión, que separe la mucosa de la capa muscular propia (62,63). El suero salino (ss) al 0,9 % mantiene el habón durante un corto espacio de tiempo y ello obliga a realizar inyecciones repetidas durante el tiempo que dura la fase de disección. La adición de epinefrina y/o colorantes como el azul de metileno o índigo carmín puede facilitar la resección al disminuir el riesgo de sangrado y mejorar la identificación de la capa submucosa. Para evitar que el efecto de la inyección submucosa sea de corta duración, se han utilizado diferentes sustancias de mayor viscosidad (62-70). El ácido hialurónico (AH) es una de las sustancias más utilizadas en Japón pero su elevado coste y el efecto estimulador de células tumorales *in vitro*, suponen importantes limitaciones para su utilización (63-67,71-74). El glicerol o glicerina, es una sustancia hipertónica, consistente en un 10 % de glicerol y 5 % de fructosa barata y fácil de conseguir en cualquier centro. Ha demostrado una mayor durabilidad y eficacia que el ss 0,9 % (73,75). El fibrinógeno se ha usado en humanos en algunos estudios (76). Hay otras soluciones como las hipertónicas de ClNa (3 %), dextrosa (20, 30, 50 %) y hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) (lágrima artificial), que se han utilizado a nivel experimental. Sin embargo, se ha descrito la producción de daño tisular en animales de experimentación, por lo que estas soluciones deberían usarse con mucha precaución en humanos (77-79). También a nivel experimental se ha descrito la utilización de prometedoras sustancias con mayor viscosidad que el ss 0,9 %. Algunas de ellas son la sangre autóloga (69,80), el PS 137-25 (LeGoo-endo™, Pluromed Inc, Woburn, EE.UU.) (113), y la solución de 2-mercaptoetanol-sulfonato de sodio (mesna) que tiene un efecto químico de ablan-

damiento del tejido conectivo de la submucosa (62-67, 69,73,76,78,79,81,85).

Recomendaciones:

- El ss 0,9 % es la sustancia con menor durabilidad para el mantenimiento del habón submucoso y se recomienda utilizar otras sustancias con mayor viscosidad. *Nivel de evidencia 1+*. *Grado de recomendación A*.
- El uso del ss 0,9 % debería limitarse a los casos en los que se utiliza la técnica de hidrodisección. *Nivel de evidencia 4*. *Grado de recomendación D*.
- El ácido hialurónico es una sustancia ideal por sus propiedades de viscosidad, pero su uso está limitado por su elevado precio, baja disponibilidad en nuestro medio y por dudas en cuanto a su seguridad. *Nivel de evidencia 1++*. *Grado de recomendación A*.
- El glicerol al 10 %, parece una alternativa razonable, barata y disponible fácilmente en nuestro medio. *Nivel de evidencia 1+*. *Grado de recomendación A*.
- El fibrinógeno tiene una durabilidad superior al suero fisiológico pero tiene la limitación de su elevado precio. *Nivel de evidencia 1+*. *Grado de recomendación B*.
- La dextrosa es otra alternativa razonable y barata en nuestro medio pero existen dudas en cuanto a su seguridad. *Nivel de evidencia 1-*. *Grado de recomendación B*.

Fuentes electroquirúrgicas

Estos equipos producen una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia que permite lograr efecto de corte y/o coagulación. Su efecto se debe al calor generado por el paso de la corriente a través del tejido. Por otro lado, las características físicas de la corriente liberada establecen las diferencias de efecto en el tejido. Cuando se emplean corrientes de alto voltaje (superiores a 200V) de una manera continua, se produce una liberación mayor y continua de calor que evapora el tejido, logrando el efecto de "corte". Para lograr el efecto de "coagulación" se pueden emplear voltajes inferiores, pero habitualmente se logra empleando corrientes de alto voltaje de forma intermitente que no causa explosión/vaporización, hace que el tejido se contraiga y se coagule. Estos efectos pueden emplearse conjuntamente ("efecto blend"), lográndose corte y coagulación. En cualquier caso, todo corte asocia cierto efecto de coagulación y toda coagulación también presenta un efecto corte. (86). En los últimos años han aparecido fuentes electroquirúrgica con programas específicos que modulan la administración de corriente. El más conocido es el sistema "endocut" de ERBE (ERBE, Tübingen, Alemania) que produce una corriente de bajo voltaje con coagulación constante y picos de corte intercalados (87). El resultado es que el tejido es en primer lugar coagulado y a continuación cortado, repitiéndose el ciclo automáti-

camente por medio de un microprocesador que al mismo tiempo valora los cambios de resistencia eléctrica del tejido y consigue una hemostasia precisa y un corte seguro.

Recomendaciones:

- El endoscopista debe conocer las características específicas del equipo electroquirúrgico que emplea, ajustando las especificaciones (modos, tipos de corriente y potencia) en función de sus características técnicas. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*
- El inicio de la disección debe realizarse con el marcado de la lesión, empleando para ello corriente de coagulación. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*
- Durante la fase de incisión circunferencia se aconseja el empleo de corriente de corte, con efecto asociado coagulación, idealmente “endocut”. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*
- El proceso de disección submucosa emplearía corriente de coagulación “forzada” en caso de emplear bisturís de disección convencionales; en caso de emplear el sistema “Híbrido Knife” (ERBE) la disección debería realizarse con “endocut”. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*
- Para la hemostasia, se aconseja el empleo de accesorios con corriente bipolar y/o emplear coagulación “suave”. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*

COMPLICACIONES Y MANEJO POST-PROCEDIMIENTO

Las dos complicaciones más frecuentes son la hemorragia y la perforación, siendo importantes no sólo por su frecuencia sino porque pueden incidir de manera notable en el pronóstico y éxito terapéutico de la disección (88,89).

Hemorragia

La hemorragia puede ser clasificada como inmediata (durante el procedimiento) o diferida (tras el procedimiento y hasta las 2 semanas posteriores) (89). La incidencia media de hemorragia es del 2 % en lesiones colorrectales, 9,3 % en gástricas y, 0-5,2 % en las esofágicas (90-93). La definición de hemorragia clínicamente significativa se considera cuando requiere de alguna intervención diferente al tratamiento endoscópico, tal como la necesidad de cirugía urgente, soporte transfusional, medicación vasopresora o se produce un descenso de la cifra de hemoglobina respecto de la preoperatoria de 2 g/dl (90,94). Se considera que la hemorragia diferida es significativa cuando precisa de intervención endoscópica y existe también un descenso de 2 g/dl de hemoglobina o exteriorización hemática (94).

Hasta el 76 % de las hemorragias diferidas acontecen dentro de las primeras 24 horas (90,95). En las lesiones gástricas el riesgo de hemorragia inmediata se ha asociado con la localización en tercio medio y superior. La edad avanzada (> 80 años), el tiempo prolongado y el tamaño (menos frecuente en < 20 mm y con mayor riesgo > 40 mm) o la falta de experiencia son otros factores asociados (95-98).

Prevención y tratamiento de la hemorragia

1. *Procedimientos endoscópicos.* La electrocoagulación profiláctica de grandes vasos submucosos durante la DSE ha demostrado la reducción del riesgo de hemorragia diferida de hasta el 60 % (99). La realización de *second-look* tras la DSE es controvertida (100). Para la hemostasia durante el procedimiento se prefiere el uso de electrocoagulación al de clips hemostáticos, los cuales pueden dificultar proseguir el procedimiento de la disección (101). Las hemorragias leves pueden ser controladas con los propios bisturís de disección, mientras que las pinzas hemostáticas son más adecuadas para controlar la hemorragia arterial.
2. *Tratamiento farmacológico.* Sólo dos estudios aleatorizados y controlados compararon tratamiento antisecretor previo a la DSE con no administrar ningún tratamiento en la prevención de la hemorragia diferida, sin hallar resultados significativos (96,102). El tratamiento antisecretor se pauta habitualmente durante 2 meses. En relación a la prevención de la hemorragia diferida, el tratamiento con IBP resulta más efectivo a expensas de una mejor prevención a las 8 semanas de tratamiento, sin diferencias a las 4 semanas. En cuanto a la curación de la úlcera, no existen diferencias entre ambos tratamientos (103). Recientemente, varios RCT han comparado el efecto aislado de los IBP con la asociación de agentes protectores y estimulantes de la secreción mucosa (siendo el más prometedor el rebamipide) en la curación de la úlcera yatrógena con buenos resultados (104-107). La erradicación del *Helicobacter pylori* sobre la curación de la úlcera tras DSE no ha demostrado beneficio sobre la curación a los dos meses del procedimiento (108,109). Sin embargo en un estudio se demostró que la infección por *Helicobacter pylori* era un factor predictivo de recurrencia de la úlcera (110). Por otro lado, la erradicación ha demostrado reducir la incidencia de cáncer gástrico metacrónico, por lo que estaría justificada (111).

Perforación

Las tasas de perforación se sitúan en torno a un 5 % (90,91) aunque en series occidentales con menor expe-

riencia, la tasa puede aumentar al 20 % (92-95). La observación de aire libre extraluminal tras una DSE no se debe interpretar siempre como existencia de una perforación libre e indicación de cirugía. Se ha descrito el desarrollo de enfisema mediastínico en un elevado porcentaje de pacientes sometidos a DSE esofágica que ha cursado clínicamente silente (112).

Se puede precipitar una perforación si no se identifica claramente la capa muscular propia. Por ello, se debe usar índigo carmín en la solución de inyección pues la existencia de un plano de disección de color azulado subyacente al campo de intervención indica que estamos en el plano correcto de resección. Según el tamaño de la perforación y la localización anatómica, se puede aplicar diversas técnicas de sellado con clips (métodos de cierre simple o cierre con parche de epiplón para perforaciones gástricas) e incluso inserción de prótesis recubiertas para el caso de las perforaciones esofágicas (113).

Tras una perforación post-DSE y cierre endoscópico de la misma, se debe indicar ayuno, fluidoterapia y antibioterapia endovenosa, con vigilancia clínica y radiológica. Se ha sugerido una duración media de 2 días de ayuno para perforación gástrica y de 4 a 10 días para perforación colónica, mientras que para esta última se ha apuntado una duración del tratamiento antibiótico de hasta 10 días (duración media de 5 días) (114,115).

Estenosis cicatricial

Se asocia a resecciones extensas en el antro gástrico o el esófago. Además del tratamiento dilatador con bujías de Savary o balones, se han aplicado otras modalidades terapéuticas con el fin de prevenir el desarrollo de las estenosis cicatriciales, como por ejemplo la inyección de triamcinolona (116-118), la dilatación preventiva con balón (119,120) o la administración oral de esteroides. Esta última, en dos ensayos clínicos no randomizados y retrospectivos, sola o asociada a dilatación con balón, es superior a la dilatación endoscópica con balón, logrando reducir el número de dilataciones (121,122). Además se pueden mencionar otros tratamientos como la inserción de prótesis biodegradables o metálicas, la aplicación tópica de mitomicina C o la aposición de capas celulares para prevenir la formación de estenosis (123-126). El manejo de las estenosis antrales se basa en la dilatación endoscópica con balón, siendo un procedimiento con riesgo de perforación (127,128). Se ha ensayado la reincisión mucosa en vecindad a la estenosis con inyección de triamcinolona en el lugar de la incisión (129).

Otras complicaciones

Complicaciones muy infrecuentes son la neumonía aspirativa, bacteriemia transitoria (112), gastritis flemonosa

(130), isquemia gástrica, hematoma gástrico (131), neumatosis transmural, enfisema gástrico, trombosis venosa profunda, enfisema mediastínico y neumomediastino o neumoperitoneo a tensión (132-135). La carcinomatosis peritoneal es una complicación muy rara y sólo se ha publicado un caso tras perforación en una disección gástrica. Una serie retrospectiva de 90 pacientes que sufrieron una perforación gástrica no evidenció esta temible complicación a largo plazo.

Recomendaciones:

- El tratamiento profiláctico de los grandes vasos submucosos durante la disección reduce el riesgo de hemorragia diferida y por lo tanto se recomienda realizarlo de rutina. *Nivel de evidencia 2++*. *Grado de recomendación B*.
- La realización de *second-look* tras el procedimiento no parece reducir el riesgo de hemorragia diferida por lo que no se puede recomendar de forma sistemática. *Nivel de evidencia 1-*. *Recomendación C*.
- La utilización de tratamiento antisecretor ácido antes del procedimiento no reduce el riesgo de hemorragia diferida por lo que no se recomienda. *Nivel de evidencia 1-*. *Grado de recomendación C*.
- El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es superior a los antagonistas del receptor 2 de la histamina para la prevención de la hemorragia diferida y se recomienda su administración a dosis estándar durante 8 semanas. *Nivel de evidencia 1+*. *Grado de recomendación A*.
- El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es superior a los antagonistas del receptor 2 de la histamina para la curación de la úlcera. *Nivel de evidencia 1-*. *Grado de recomendación B*.
- El empleo de clips metálicos puede impedir una mayor contaminación peritoneal y localizar la peritonitis asociada al proceso, permitiendo el manejo conservador de esta complicación. *Nivel de evidencia 3*. *Grado de recomendación D*.
- Se ha sugerido una duración media del ayuno para perforación gástrica y colónica de 2 y 4 días (hasta 10 días para perforación colónica), respectivamente, mientras que para la perforación colónica se ha apuntado una duración del tratamiento antibiótico de hasta 10 días (duración media de 5 días). *Nivel de evidencia 3*. *Grado de recomendación D*.
- La inyección de triamcinolona en una o varias dosis secuenciales, aplicada para la prevención del desarrollo de estenosis, puede lograr una reducción en la incidencia de estenosis cicatricial y de la necesidad de tratamiento dilatador complementario con balón. *Nivel de evidencia 3*. *Grado de recomendación D*.
- La dilatación preventiva con balón se ha observado efectiva y sin efectos adversos en dos ensayos clínicos no randomizados. Con este tratamiento, se pretende evitar el desarrollo de la estenosis desde las fases iniciales de la cicatrización mediante dila-

taciones periódicas semanales hasta la cicatrización completa de la mucosa. *Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.*

- El tratamiento precoz con prednisona oral, iniciado a los 2-3 días post-DSE y continuado durante 8 semanas, solo o asociado a dilatación con balón, es superior a la dilatación endoscópica con balón. *Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.*
- El manejo de las estenosis antrales se basa en la dilatación endoscópica con balón, siendo un procedimiento con riesgo de perforación. *Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.*

APRENDIZAJE

La DSE es una técnica endoscópica que requiere una precisión y habilidad excelente y requiere de un largo entrenamiento, idealmente tutelado por expertos en la técnica (136,137). Se han publicado diversas recomendaciones para la formación en DSE, con diferencias entre Oriente y Occidente (138-150). El entrenamiento tutorizado en un modelo animal es una fase fundamental en la que el endoscopista experimenta la realización de la técnica sin las limitaciones y riesgos que supone iniciarse con pacientes (150,151). Se ha propuesto que un aprendizaje técnico de la DSE se debería comenzar en estómago porcino aislado. Posteriormente, el modelo *in vivo* va a permitir una fiel simulación de complicaciones como el sangrado y la perforación (151-153). En un segundo tiempo se puede intentar llevar a cabo DSE en esófago o recto (148). Existen publicaciones recientes que demuestran que los médicos occidentales, utilizando un modelo *ex vivo* de estómago y sin la ayuda de un experto que supervise, pueden llegar a alcanzar unas tasas de resección en bloque del 100 % al concluir una formación de 30 DSE (154). Por último, hay que recordar que debemos asumir el tratamiento de lesiones de una forma progresiva según su dificultad a medida que vayamos adquiriendo mayor experiencia, teniendo en cuenta la localización y características de la lesión. No hacerlo puede acarrear serias complicaciones (155), lo que en definitiva sería perjudicial para el paciente, para la expansión de la técnica y para el endoscopista.

Recomendaciones:

- Los autores japoneses consideran imprescindible para iniciar el aprendizaje en DSE: 1. tener un correcto manejo clínico del paciente; 2. tener unas habilidades endoscópicas mínimas; a) detectar y caracterizar adecuadamente las lesiones mucosas; b) saber tomar biopsias dirigidas; c) alcanzar el ciego suavemente; y d) dominar las técnicas de hemostasia, polipectomía y resección mucosa endoscópica. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*
- Los endoscopistas deberían demostrar ser competentes en DSE gástrica antes de empezar en el colon. *Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*

- Los autores japoneses proponen un proceso de formación en 4 fases: a) *fase inicial*: adquisición de los conocimientos básicos necesarios para la detección y diagnóstico de CGP e indicaciones de DSE; b) *2ª fase*: observar múltiples procedimientos de DSE realizados por expertos; c) *3ª fase*: “instrumentar” a los expertos en los procedimientos de DSE, a la vez que se inicia un periodo de formación en modelo animal, debiendo completar 30 DSE en el plazo de un año; y d) *4ª fase*: realizar 30 DSE en pacientes bajo la supervisión de un experto y empezando con CGP de localización distal, de pequeño tamaño, no ulcerados y sin fibrosis; posteriormente se deben realizar 40 resecciones de tumores gástricos de los 2/3 proximales del estómago; y por último hay que completar 40 DSE de tumores del colon. *Nivel de evidencia 2+, Grado de recomendación C.*
- Los expertos japoneses consideran que debe acumularse una casuística de unos 30 casos colorrectales para poder llevar a cabo la técnica con éxito. *Nivel de evidencia 3. Grado de recomendación D.*
- Los pasos recomendados en el aprendizaje de la DSE en Europa serían los siguientes: a) conocimiento de fundamentos teóricos en el diagnóstico y tratamiento endoscópico de neoplasias precoces del tracto gastrointestinal; b) observación de casos reales realizados por expertos orientales; c) adquisición de habilidades básicas en la técnica de DSE mediante entrenamiento tutorizado en modelo animal; d) realización de primeros casos clínicos seleccionados bajo supervisión de experto/s; y e) formación continuada en modelo animal. *Nivel de evidencia 3-. Grado de recomendación D.*
- *En Europa, es necesario realizar al menos 10-20 DSE anuales para alcanzar el grado de capacitación en DSE. Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación D.*
- En Europa, un periodo de formación menos intenso que el recomendado por los japoneses es aparentemente eficaz. *Nivel de evidencia 2 -. Grado de recomendación C.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Korenaga D, Haraguchi S, Tsujitani S, Okamura T, Tamada R, Sugimachi K. Clinicopathological features of mucosal carcinoma of the stomach with lymph node metastasis in eleven patients. *Br J Surg* 1986;73:431-3.
2. Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Nakatani K, Hanaoka N, et al. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:708-13.
3. Rembacken BJ, Gotoda T, Fujii T, Axon AT. Endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2001;33:709-18.
4. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003;57:567-79.
5. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª ed. New York: Springer-Verlag; 2009. p. 103-15.

6. The Japan Esophageal Society. Guide Lines of the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the esophagus. Tokyo: Kanehara; 2007.
7. Muto M. Endoscopic diagnostic strategy of superficial esophageal squamous cell carcinoma *Digestive Endoscopy* 2013;25:S1-6.
8. Oyama T. Diagnostic strategies of superficial Barrett's esophageal cancer for endoscopic submucosal dissection. *Digestive Endoscopy* 2013;25:S 7-12.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
10. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, et al. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: Current status of various techniques. *Digestive Endoscopy* 2013;25:S13-19.
11. Koike T, Nakagawa K, Iijima K, Shimosegawa T. Endoscopic resection (endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection) for superficial Barrett's esophageal cancer. *Digestive Endoscopy* 2013;25:S20-8.
12. Enestvedt BK, Ginsberg GG. Advances in endoluminal therapy for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23:17-39.
13. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1066-72.
14. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:255-64.
15. Westerbergh M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, ten Kate FJ, Bergman JJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504.
16. van Vilsteren FGI, Alvarez Herrero L, Pouw RE, Schrijnders D, Sondermeijer CM, Bisschops R, et al. Predictive factors for initial treatment response after circumferential radiofrequency ablation for Barrett's esophagus with early neoplasia: A prospective multicenter study. *Endoscopy* 2013;45:516-25.
17. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English ed. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
18. Committee of Photofluorography: Standardized method of gastric photofluorography (in Japanese). *J Jpn Soc Gastroenterol Mass Survey* 1984;62:3.
19. Okamura T, Tsujitani S, Korenaga D, Haraguchi M, Baba H, Hiramoto Y, et al. Lymphadenectomy for cure in patients with early gastric cancer and lymph node metastasis. *Am J Surg* 1988;155:476-80.
20. Sasaki M, Kinoshita T, Maruyama K. Prognosis of early gastric cancer (in Japanese with English abstract). *Stomach Intestine* 1993;28:S139-46.
21. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007;10:1-11.
22. Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, et al. Risk factors associated with local recurrence of early gastric cancers after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008;68:887-94.
23. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, Matsuda G, Otsuka Y, Akiyama H. Therapeutic strategy for signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Surg* 2004;91:1319-24.
24. Park YD, Chung YJ, Chung HY, Yu W, Bae HI, Jeon SW, et al. Factors related to lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic mucosal resection for treating poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach. *Endoscopy* 2008;40:7-10.
25. Takizawa K ST, Nakanishi Y, Taniguchi H, Taniguchi H, Oda I, Gotoda T. Expanded indication for endoscopic resection from the pathological viewpoint: the possibility of SM invasion by undifferentiated-type early gastric cancer. *Stomach and Intestine* 2006;41:9-17.
26. Ye BD, Kim SG, Lee JY, Kim JS, Yang HK, Kim WH, et al. Predictive factors for lymph node metastasis and endoscopic treatment strategies for undifferentiated early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:46-50.
27. Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, Lee SH, Shin N, Chae SH, et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: Experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:508-15.
28. Lee TH, Cho JY, Chang YW, Kim JO, Lee JS, Cho WY, et al. Appropriate indications for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer according to tumor size and histologic type. *Gastrointest Endosc* 2010;71:920-6.
29. Hirasawa K, Kokawa A, Oka H, Yahara S, Sasaki T, Nozawa A, et al. Risk assessment chart for curability of early gastric cancer with endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1268-75.
30. Tokioka S, Umegaki E, Murano M, Takeuchi N, Takeuchi T, Kawakami K, et al. Utility and problems of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012;27:S63-9.
31. Abe N, Gotoda T, Hirasawa T, Hoteya S, Ishido K, Ida Y, et al. Multicenter study of the long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients 80 years of age or older. *Gastric Cancer* 2012;15:70-5.
32. Lim JH, Kim SG, Kim JW. Do antiplatelets increase the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms? *Gastrointest Endosc* 2012;75:719-27.
33. Cho SJ, Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Nam BH, Kwak MH, et al. Aspirin use and bleeding risk after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms. *Endoscopy* 2012;44:114-21.
34. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005;37:570-8.
35. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25:455-61.
36. Fu K, Sano Y, Kato S, Fujii T, Iwasaki J, Sugito M, et al. Hazards of endoscopic biopsy for flat adenoma before endoscopic mucosal resection. *Dig Dis Sci* 2005;50:1324-7.
37. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: A Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004;39:534-43.
38. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, Hamamoto N, Akutagawa H, Takeshita A, et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol* 2004;17:503-11.
39. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterol* 2004;127:385-94.
40. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17:1-29.
41. Tanaka S, Oka S, Kaneko I, Hirata M, Mouri R, Kanao H, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization. *Gastrointest Endosc* 2007;66:100-7.
42. Saito Y, Sakamoto T, Fukunaga S, Nakajima T, Kiriyama S, Matsuda T. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors. *Dig Endosc*. 2009;21:S7-12.
43. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: A systematic review. *Endoscopy* 2012;44:137-50.
44. Lee SH, Lee KS, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jung SH, et al. Submucosal saline-epinephrine injection in colon polypectomy: appropriate indication. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1589-93.
45. Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, Dymiecki D, Ha S. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: Prospective randomized study. *Surg Endosc* 2004;18:990-3.
46. Hsieh YH, Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, Li AF, Chang FY, et al. Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1379-82.
47. Onken JE, Friedman JY, Subramanian S, Weinfurt KP, Reed SD, Malenbaum JH, et al. Treatment patterns and costs associated with sessile colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2896-901.
48. Caravati-Jouveaux A, Launoy G, Klein D, Henry-Amar M, Abeillard E, Danzon A, et al. Health-related quality of life among long-term survivors of colorectal cancer: A population-based study. *Oncologist* 2011;16:1626-36.
49. Gall CA, Weller D, Esterman A, Pilotto L, McGorm K, Hammett Z, et al. Patient satisfaction and health-related quality of life after treatment for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50:801-9.

50. Arditi C, Gonvers JJ, Burnand B, Minoli G, Oertli D, Lacaine F, et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II); surveillance after polypectomy and after resection of colorectal cancer. *Endoscopy* 2009;41:209-17.
51. Bourke MJ. Endoscopic resection in the duodenum: Current limitations and future directions. *Endoscopy* 2013;45:127-32.
52. Kim KO, Kim SJ, Kim TH, Park JJ. Do you have what it takes for challenging endoscopic submucosal dissection cases? *World J Gastroenterol* 2011;17:3580-4.
53. Lépilliez V, Chemaly M, Ponchon T, Napoleon B, Saurin JC. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: an efficient technique with a substantial risk of delayed bleeding. *Endoscopy* 2008;40:806-10.
54. Apel D, Jakobs R, Spiethoff A, Riemann JF. Follow-up after endoscopic snare resection of duodenal adenomas. *Endoscopy* 2005;37:444-8.
55. Shimizu Y, Yamamoto J, Kato M, Yoshida T, Hirota J, Ono Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of early stage hypopharyngeal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2006;64:255-9.
56. Iizuka T, Kikuchi D, Hoteya S, Nakamura M, Yamashita S, Mitani T, et al. Clinical advantage of endoscopic submucosal dissection over endoscopic mucosal resection for early mesopharyngeal and hypopharyngeal cancers. *Endoscopy* 2011;43:839-43.
57. Huang ZG, Zhang XS, Huang SL, Yuan XG. Endoscopic dissection of small stromal tumors emerged from the muscularis propria in the upper gastrointestinal tract: Preliminary study. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:565-70.
58. Onozato Y, Kakizaki S, Iizuka H, Sohara N, Mori M, Itoh H. Endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum* 2010;53:169-76.
59. Toyonaga T, Nishino E, Man M, East JE, Azuma T. Principles of quality controlled endoscopic submucosal dissection with appropriate dissection level and high quality resected specimen. *Clin Endosc* 2012;45:362-74.
60. Matsui N, Akahoshi K, Nakamura K, Ihara E, Kita H. Endoscopic submucosal dissection for removal of superficial gastrointestinal neoplasms: A technical review. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:123-36.
61. Lee BI. Indications, Knives, and Electric Current: What's the Best? *Clin Endosc* 2012;45:285-7.
62. Rosenberg N, New Brunswick NJ. Submucosal saline wheal as safety factor in fulguration of rectal and sigmoidal polyp. *Arch Surg* 1955;70:120-2.
63. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Enomoto S, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2004;36:579-83.
64. Giday SA, Magno P, Buscaglia JM, Canto MI, Ko CW, Shin EJ, et al. Is blood the ideal submucosal cushioning agent? A comparative study in a porcine model. *Endoscopy* 2006;38:1230-4.
65. Yeh RW, Triadafilopoulos G. Submucosal injection: Safety cushion at what cost? *Gastrointest Endosc* 2005;62:943-5.
66. Conio M, Rajan E, Sorbi D, Norton I, Herman L, Filiberti R, et al. Comparative performance in the porcine esophagus of different solutions used for mucosal injection. *Gastrointest Endosc* 2002;56:513-6.
67. Hyun JJ, Chun HR, Chun HJ, Jeon YT, Baeck CW, Yu SK, et al. Comparison of the characteristics of submucosal injection solutions used in endoscopic mucosal resection. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:488-92.
68. ASGE technology committee, Kantsevoy SV, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, Kwon R, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008;68:11-8.
69. Matsui Y, Inomata M, Izumi K, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. Hyaluronic acid stimulates tumor-cell proliferation at wound sites. *Gastrointest Endosc* 2004;60:539-43.
70. Bures J, Kópáčová M, Kvetina J, Osterreicher J, Sinkorová Z, Svoboda Z, et al. Different solutions used for submucosal injection influenced early healing of gastric endoscopic mucosal resection in a preclinical study in experimental pigs. *Surg Endosc* 2009;23:2094-101.
71. Yamamoto H, Yube T, Isoda N, Sato Y, Sekine Y, Higashizawa T, et al. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc* 1999;50:251-6.
72. Lee SH, Cho WY, Kim HJ, Kim HJ, Kim YH, Chung IK, et al. A new method of EMR: Submucosal injection of a fibrinogen mixture. *Gastrointest Endosc* 2004;59:220-4.
73. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:736-40.
74. http://www.vademecum.es/medicamento-hyalgan_ficha_22180
75. Sumiyoshi T, Fuji Tm Sumiyoshi Y, Matsuda T, Kozu T, Saito D, et al. Injected substances to the submucosa in endoscopic mucosal resection: Glycerin solution versus normal saline solution [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2002;55:AB1 10.
76. Lee SH, Park JH, Park do H, Chung IK, Kim HS, Park SH, et al. Clinical efficacy of EMR with submucosal injection of a fibrinogen mixture: A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006;64:691-6.
77. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Matsuura T, Nakamura M, Kakushima N, et al. Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc* 2005;62:933-42.
78. Polymeros D, Kotsalidis G, Triantafyllou K, Karamanolis G, Panagiotides JG, Ladas SD. Comparative performance of novel solutions for submucosal injection in porcine stomachs: An ex vivo study. *Dig Liv Dis* 2010;42:226-9.
79. Feitoza AB, Gostout CJ, Burgart LJ, Burkert A, Herman LJ, Rajan E. Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003;57:41-7.
80. Sato T. A novel method of endoscopic mucosal resection assisted by submucosal injection of autologous blood (blood patch EMR). *Dis Colon Rectum* 2006;49:1636-41.
81. Fernández-Esparrach G, Shaikh SN, Cohen A, Ryan MB, Thompson CC. Efficacy of a reverse-phase polymer as a submucosal injection solution for EMR: A comparative study (with video). *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:1135-9.
82. Al Taie OH, Bauer Y, Dietrich CG, Fischbach W. Efficacy of submucosal injection of different solutions inclusive blood components on mucosa elevation for endoscopic resection. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:43-8.
83. Lenz L, Di Sena V, Nakao FS, Andrade GP, Rohr MR, Ferrari Jr AP. Hydroxypropyl methylcellulose, Carboxymethylcellulose and normal saline solution in a porcine model. *Arq Gastroenterol* 2010;47:184-7.
84. Katsinelos P, Kontouras J, Paroutoglou G, Chatzimavroudis G, Zavos C, Piliplidis I, et al. A comparative study of 50 % dextrose and normal saline solution on their ability to create submucosal fluid cushions for endoscopic resection of sessile rectosigmoid polyps. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;68:692-8.
85. Park S, Chun HJ, Kim CY, Kim JY, Jang JS, Kwon YD, et al. Electrical characteristics of various submucosal injection fluids for endoscopic mucosal resection. *Dig Dis Sci* 2008;53:1678-82.
86. Morris ML, Tucker RD, Baron TH, Wong Kee Song LM. Electrosurgery in gastrointestinal endoscopy: principles to practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1563-74.
87. Slivka A, Bosco JJ, Barkun AN, Isenberg GA, Nguyen CC, Petersen BT, et al. Technology Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy, USA Electrosurgical generators. *Gastrointest Endosc* 2003;58:656-60.
88. Toyokawa T, Inaba T, Omote S, Okamoto A, Miyasaka R, Watanabe K, et al. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms; analysis of 1123 lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:907-12.
89. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006;41:929-42.
90. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito Y, Matsuda T, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Digestive Endoscopy* 2005;17:54-8.
91. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76:763-70.
92. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: A systematic review. *Endoscopy* 2012;44:137-50.
93. Isomoto H, Yamaguchi N, Minami H, Nakao K. Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection/ endoscopic mucosal resection for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2013;25:S29-38.

94. Tajiri H, Kitano S. Complications associated with endoscopic mucosal resection: Definition of bleeding that can be viewed as accidental. *Digestive Endoscopy* 2004;16:S134-6.
95. Toyokawa T, Inaba T, Omote S, Okamoto A, Miyasaka R, Watanabe K, et al. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Analysis of 1123 lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:907-12.
96. Watanabe Y, Kato N, Maehata T, Okamoto M, Tsuda T, Hattori S, et al. Safer endoscopic gastric mucosal resection: preoperative proton pump inhibitor administration. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1675-80.
97. Okada K, Yamamoto Y, Kasuga A, Omae M, Kubota M, Hirasawa T, et al. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm. *Surg Endosc* 2011;25:98-107.
98. Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, et al. Predictors of immediate bleeding during endoscopic submucosal dissection in gastric lesions. *Surg Endosc* 2009;23:1974-9.
99. Takizawa K, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Matsuda T, Saito Y, et al. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors. *Endoscopy* 2008;40:179-83.
100. Ryu HY, Kim JW, Kim HS, Park HJ, Jeon HK, Park SY, et al. Second-look endoscopy is not associated with better clinical outcomes after gastric endoscopic submucosal dissection: A prospective, randomized, clinical trial analyzed on an as-treated basis. *Gastrointest Endosc* 2013;78:285-94.
101. Muraki Y, Enomoto S, Iguchi M, Fujishiro M, Yahagi N, Ichinose M. Management of bleeding and artificial gastric ulcers associated with endoscopic submucosal dissection. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:1-8.
102. Ono S, Kato M, Ono Y, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, et al. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy* 2009;41:299-303.
103. Yang Z, Wu Q, Liu Z, Wu K, Fan D. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for the management of iatrogenic gastric ulcer after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: A meta-analysis of randomized trials. *Digestion* 2011;84:315-20.
104. Fujiwara S, Morita Y, Toyonaga T, Kawakami F, Itoh T, Yoshida M, et al. A randomized controlled trial of rebamipide plus rabeprazole for the healing of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol* 2011;46:595-602.
105. Kato T, Araki H, Onogi F, Ibuka T, Sugiyama A, Tomita E, et al. Clinical trial: rebamipide promotes gastric ulcer healing by proton pump inhibitor after endoscopic submucosal dissection--a randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2010;45:285-90.
106. Kobayashi Y, Kudo SE, Miyachi H, Hosoya T, Ikehara N, Ohtsuka K, et al. Clinical usefulness of pit patterns for detecting colonic lesions requiring surgical treatment. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1531-40.
107. Shin WG, Kim SJ, Choi MH, Kim KO, Jang HJ, Park CH, et al. Can rebamipide and proton pump inhibitor combination therapy promote the healing of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers? A randomized, prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012;75:739-47.
108. Kakushima N, Fujishiro M, Yahagi N, Kodashima S, Nakamura M, Omata M. Helicobacter pylori status and the extent of gastric atrophy do not affect ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1586-9.
109. Ueda H, Ito M, Tanaka S, Oka S, Takata S, Imagawa S, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication therapy on gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:293-6.
110. Huang Y, Kakushima N, Takizawa K, Tanaka M, Ikehara H, Yamaguchi Y, et al. Risk factors for recurrence of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2011;43:236-9.
111. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-7.
112. Maeda Y, Hirasawa D, Fujita N, Suzuki T, Obana T, Sugawara T, et al. Mediastinal emphysema after esophageal endoscopic submucosal dissection: its prevalence and clinical significance. *Dig Endosc* 2011;23:221-6.
113. Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2013;25:S71-8.
114. Taku K, Sano Y, Fu KI, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T, et al. Iatrogenic perforation associated with therapeutic colonoscopy: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1409-14.
115. Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;63:596-601.
116. Isomoto H, Yamaguchi N, Minami H, Nakao K. Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection for esophageal cancer. *Dig Endosc* 2013;25:S29-38.
117. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1389-93.
118. Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: A controlled prospective study. *Endoscopy* 2012;44:1007-11.
119. Wang C, Lu X, Chen P. Clinical value of preventive balloon dilatation for esophageal stricture. *Exp Ther Med* 2013;5:292-4.
120. Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Morita S, Miyamoto S, Mochizuki S, et al. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:222-7.
121. Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, et al. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1115-21.
122. Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, et al. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: Oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 2013;78:250-7.
123. Machida H, Tominaga K, Minamino H, Sugimori S, Okazaki H, Yamagami H, et al. Locoregional mitomycin C injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2012;44:622-5.
124. Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Murakami D, Kondo M, et al. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets. *Gastroenterology* 2012;143:582-8. e1-2.
125. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y, Nokubi M. Cicatricial stenosis after endoscopic submucosal dissection of esophageal cancer effectively treated with a temporary self-expandable metal stent. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1309-12.
126. Saito Y, Tanaka T, Andoh A, Minematsu H, Hata K, Tsujikawa T. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci* 2008;53:330-3.
127. Coda S, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Kikuchi T, Ono H. Risk factors for cardiac and pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection, and efficacy of endoscopic balloon dilation treatment. *Endoscopy* 2009;41:421-6.
128. Tsunada S, Ogata S, Mannen K, Arima S, Sakata Y, Shiraishi R, et al. Case series of endoscopic balloon dilation to treat a stricture caused by circumferential resection of the gastric antrum by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2008;67:979-83.
129. Mori H, Kobara H, Fujihara S, Nishiyama N, Rafiq K, Masaki T. Recanalization of severe gastric antral stricture after large endoscopic submucosal dissection: mucosal incision and local steroid injection. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:435-7.
130. Ajibe H, Osawa H, Yoshizawa M, Yamamoto H, Satoh K, Koinuma K, et al. Phlegmonous gastritis after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2008;1:91-5.
131. Yang CW, Yen HH. Large gastric intramural hematoma: Unusual complication of endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2011;43:E240.

132. Hyun YS, Han DS, Lee HL, Bae JH, Eun CS. Gastric emphysema after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2011;43:E83-4.
133. Kusunoki M, Miyake K, Shindo T, Ueki N, Kawagoe T, Gudis K, et al. The incidence of deep vein thrombosis in Japanese patients undergoing endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011;74:798-804.
134. Siboni S, Bona D, Abate E, Bonavina L. Tension pneumoperitoneum following endoscopic submucosal dissection of leiomyoma of the cardia. *Endoscopy* 2010;42:E152.
135. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006;41:929-42.
136. Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, Muraki Y, Tateishi A, Omata M. A learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2006;38:991-5.
137. Fujishiro M, Jung HY, Goda K, Hirasawa K, Kakushima N, Lee IL, et al. Desirable training and roles of Japanese endoscopists towards the further penetration of endoscopic submucosal dissection in Asia. *Dig Endosc* 2012;24:121-3.
138. Oda I, Odagaki T, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer based on trainee experience. *Dig Endosc* 2012;24:129-32.
139. Yamamoto S, Uedo N, Ishihara R, Kajimoto N, Ogiyama H, Fukushima Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: Assessment of feasibility and learning curve. *Endoscopy* 2009;41:923-8.
140. Niimi K, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Koike K. Safety and efficacy of colorectal endoscopic submucosal dissection by the trainee endoscopists. *Dig Endosc* 2012;24:154-8.
141. Yamamoto Y, Fujisaki J, Ishiyama A, Hirasawa T, Igarashi M. Current status of training for endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm at Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, a famous Japanese hospital. *Dig Endosc* 2012;24:148-53.
142. Neuhaus H. Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: Present and future view of Europe. *Dig Endosc* 2009;21:S4-6.
143. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc* 2009;69:350-5.
144. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: Position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010;42:853-8.
145. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011;43:664-70.
146. Toyonaga T, Man-i M, East JE, Nishino E, Ono W, Hirooka T, et al. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: Complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc* 2013;27:1000-8.
147. Berr F, Ponchon T, Neureiter D, Kiesslich T, Haringsma J, Kaehler GF, et al. Experimental endoscopic submucosal dissection training in a porcine model: Learning experience of skilled Western endoscopists. *Dig Endosc* 2011;23:281-9.
148. Nicolas-Pérez D. Endoscopic submucosal dissection: Only for expert endoscopists? *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:344-67.
149. Vázquez-Sequeiros E, de Miquel DB, Olcina JR, Martín JA, García M, Lucas DJ, et al. Training model for teaching endoscopic submucosal dissection of gastric tumors. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:546-52.
150. Parra-Blanco A, Arnau MR, Nicolas-Perez D, Gimeno-García AZ, González N, Díaz-Acosta JA, et al. Endoscopic submucosal dissection training with pig models in a Western country. *World J Gastroenterol* 2010;16:2895-900.
151. Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, Soetikno R. A learning curve for advanced endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 2005;62:866-7.
152. Hon SS, Ng SS, Lee JF, Li JC, Lo AW. In vitro porcine training model for colonic endoscopic submucosal dissection: an inexpensive and safe way to acquire a complex endoscopic technique. *Surg Endosc* 2010;24:2439-43.
153. Wang TE, Wang HY, Lin CC, Chen TY, Chang CW, Chen CJ, et al. Simulating a target lesion for endoscopic submucosal dissection training in an ex vivo pig model. *Gastrointest Endosc* 2011;74:398-402.
154. Coda S, Trentino P, Antonellis F, Porowska B, Gossetti F, Ruberto F, et al. A Western single-center experience with endoscopic submucosal dissection for early gastrointestinal cancers. *Gastric Cancer* 2010;13:258-63.