



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA CHIRURGICA E GASTROENTEROLOGIA**

**COORDINATORE: PROF. CHIARA MONTESANI**

***TESI DI DOTTORATO***

**Impiego della dissezione endoscopica della sottomucosa per il trattamento dei tumori precoci del tratto gastrointestinale: esperienza preliminare di un singolo centro.**

**Relatore:**

**Prof. Paolo Trentino**

**Dottorando:**

**Dr. Sergio Coda**

**XXIII ciclo**

## TABELLA DEI CONTENUTI

LISTA DELLE FIGURE .....	II
LISTA DELLE TABELLE .....	IV
INTRODUZIONE .....	1
Cenni storici .....	3
Incidenza dei tumori gastrointestinali nel mondo.....	4
I tumori gastrointestinali precoci.....	5
Diagnosi endoscopica .....	6
Diagnosi istologica .....	8
Tecniche di resezione endoscopica .....	12
Resezione Endoscopica della Mucosa (EMR).....	12
Dissezione Endoscopica della Sottomucosa (ESD).....	15
Trattamento endoscopico dei tumori precoci del tratto gastrointestinale: l'esperienza occidentale.....	21
Esofago.....	23
Esofago di Barrett .....	25
Stomaco .....	27
Duodeno.....	29
Colon-retto.....	29

Tumori sottomucosi .....	32
MATERIALI E METODI .....	33
Caratteristiche dello studio.....	35
Criteri di inclusione generali .....	35
Definizioni .....	37
Valutazione pre-operatoria.....	38
Descrizione della procedura .....	38
RISULTATI .....	42
DISCUSSIONE.....	45
CONCLUSIONI.....	50
LISTA DELLE ABBREVIAZIONI.....	52
BIBLIOGRAFIA.....	53

## LISTA DELLE FIGURE

Figura 1. (a) SCC superficiale dell'esofago (0I1b). (b) ADC precoce dell'esofago (0IIa). (c) EGC (0IIa). (d) LST del colon..... 8

Figura 2. Diagnosi istologica di "early gastric cancer". (a) Piccola lesione depressa sulla parete posteriore del terzo superiore del corpo gastrico. (b) Alle biopsie, neoplasia non invasiva classificata come displasia in occidente (Vienna 4.1). Al contrario, in Giappone questa lesione

viene classificata come adenocarcinoma ben differenziato (Vienna 4.2). (c) Dopo la resezione, viene riscontrato un adenocarcinoma con infiltrazione linfatica (Vienna 5.2). .....	9
Figura 3. Tecniche di resezione endoscopica della mucosa (EMR).....	13
Figura 4. Accessori per ESD.....	15
Figura 5. Tecnica della ESD.....	17
Figura 6. (A) Sanguinamento arterioso dallo strato sottomucoso dissecato. (B) Emostasi endoscopica con corrente di coagulo (Coagrasper). (C) Perforazione del terzo superiore del corpo gastrico versante grande curvatura. (D) Chiusura della breccia con endoclips. (E) Piccola perforazione. (F) Pneumoperitoneo. ....	20
Figura 7. Pannello superiore: indicazioni alla resezione endoscopica prima dell'avvento della sottomucosectomia (EMR era). Pannello inferior: allargamento delle indicazioni alla resezione endoscopica con l'avvento della sottomucosectomia (ESD era). *Nei tumori indifferenziati, sebbene il rischio di metastasi sia molto basso, la chirurgia viene considerata quando la rimozione "en bloc" risulta difficile. ....	22
Figura 8. Polipo gigante iperplastico recidivo dell'antro gastrico. ....	36
Figura 9. Linfoma a cellule mantellari dell'antro gastrico recidivo a CHT e trapianto di midollo osseo. ....	36
Figura 10. A. EGC 0Ila+0Ilc dell'antro. B. Colorazione vitale con indaco-carminio 0.2%. C. Magnificazione d'immagine con con reperto di pits irregolari ed architettura ghiandolare sovvertita. D. Fissazione del pezzo dopo resezione endoscopica. ....	37
Figura 11. (a) Early gastric cancer (0-IIa+Ilc type, 15mm) del fondo, lungo la piccola curvatura al di sotto del cardia, dopo colorazione con indaco-carminio. (b) Ulcera residua dopo ESD. (c) Lesione escissa en bloc e fissata orientata su polistirolo per esame istologico. (d) ADC ben	

diffenziato (G1) intramucoso di tipo intestinale, margini verticali liberi da infiltrazione (H&E, 20x)..... 41

Figura 12. a) Laterally spreading tumour (non-granular type, 40mm) del sigma. (b) ESD della lamina sottomucosa con It-knife. (c) Resezione En bloc della lesione con ulcera sottomucosa residua ed esposizione di fibre muscolari (d) ADC ben differenziato (G1). La lesione e' in gran parte intramucosa con focale infiltrazione della muscularis mucosae (H&E, 10x). ..... 41

Figura 13. Polipo del fondo cecale, dissecato con ESD fino al collo dell'orifizio appendicolare. Dopo la dissezione, il polipo rivelava infiltrazione al corpo appendicolare. L'appendicetomia laparoscopica e' stata quindi necessaria per asportare radicalmente il polipo. .... 42

Figura 14. ESD live demonstration presso il Dipartimento "Paride Stefanini" ..... 49

## LISTA DELLE TABELLE

Tabella 1. Metodiche di trattamento endoscopico delle neoplasie gastrointestinali..... 2

Tabella 2. La classificazione endoscopica dei tumori precoci del tratto gastrointestinale ..... 6

Tabella 3. Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia ..... 11

Tabella 4. Indicazioni alla terapia endoscopica dei tumori precoci del tratto gastrointestinale 23

Tabella 5. Tabella 5. Set-up dell'unità elettro-chirurgica. .... 40

## INTRODUZIONE

La terapia endoscopica ricopre un ruolo importante nel trattamento delle neoplasie gastrointestinali.

Le sue indicazioni possono essere principalmente suddivise in quattro categorie: 1) rimozione o oblitterazione di lesioni neoplastiche; 2) palliazione di ostruzioni maligne; 3) emostasi di tumori sanguinanti; 4) altre tecniche di palliazione endoscopica.

La Tabella 1 mostra le principali metodiche applicate per ciascuna categoria.

Sebbene molte tecniche endoscopiche, come la terapia ablativa, possano curare i tumori precoci del tratto gastrointestinale, esse tuttavia non forniscono un campionamento istologico completo. Solo la resezione endoscopica consente, mediante la completa rimozione, una stadiazione istologica del tumore, elemento indispensabile alla stratificazione e pianificazione di eventuali successive terapie.

I tumori precoci del tratto gastrointestinale (Early Gastrointestinal Cancers) mostrano generalmente una bassa frequenza di metastasi linfonodali. Per questa ragione, sono attualmente considerati ed intrapresi trattamenti meno invasivi tesi a migliorare la qualità di vita dei pazienti rispetto alla chirurgia.

I recenti progressi in Giappone nella diagnosi precoce e nella terapia endoscopica, hanno indotto anche gli endoscopisti occidentali ad impiegare in maniera sempre più frequente le tecniche della resezione endoscopica della mucosa (EMR o mucosectomia) e della dissezione endoscopica della sottomucosa (ESD o sottomucosectomia).

Esse sono ormai universalmente riconosciute ed accettate come modalità di trattamento per i tumori precoci del tratto gastrointestinale. Tuttavia, la ESD resta ancora una tecnica difficile che richiede considerevole esperienza ed abilità'.

L'obiettivo del presente studio è di promuovere l'impiego di questa nuova tecnica anche nei Paesi Occidentali.

Lo studio è stato eseguito nell'ambito del Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Chirurgica e Gastroenterologia presso il Dipartimento di Chirurgia Generale "Paride Stefanini" dell'Università "La Sapienza" di Roma.

La nostra esperienza viene inoltre inquadrata in più ampio contesto, attraverso una rivisitazione sistematica della letteratura più recente sull'impiego di queste tecniche in Europa e negli Stati Uniti.

#### **Tabella 1. Metodiche di trattamento endoscopico delle neoplasie gastrointestinali.**

<b>Rimozione, obliterazione e citoriduzione</b>
Resezione endoscopica della mucosa o mucosectomia (EMR)
Dissezione endoscopica della sottomucosa o sottomucosectomia (ESD)
Elettroresezione ad alta frequenza (ER)
Irradiazione laser
Coagulazione con Argon Plasma (APC)
Terapia fotodinamica (PTD)
Coagulazione con microonde
Iniezione locale di farmaci antitumorali
Crioterapia
<b>Palliazione di ostruzioni maligne</b>
Vaporizzazione laser (Nd:YAG, KTP, CO <sub>2</sub> , diodo, etc.)
Coagulazione con microonde
Posizionamento di protesi
<b>Emostasi di tumori sanguinanti</b>
Heat probes
Terapia iniettiva (alcol, sol. saline, adrenalina, agenti sclerosanti, colle di fibrina)
Coagulazione con microonde
Elettrocoagulazione (EC)
<b>Altre tecniche di palliazione endoscopica</b>
Gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)

## CENNI STORICI

La resezione endoscopica della mucosa risale alle prime biopsie di mucosa gastrica eseguite da Einhorn e Hawksley, ottenute mediante aspirazione di succo gastrico a fini diagnostici [1]. In seguito, Hirschowitz [2] inventò e progettò un endoscopio a fibre ottiche, che fu successivamente equipaggiato da Kurokawa e Takagi [3] con un tubo di vinile attraverso cui far passare una pinza da biopsie. Come conseguenza di ciò, divenne possibile eseguire attraverso il fibroscopio biopsie di mucosa gastrica sotto diretto e sincrono controllo visivo.

La rimozione endoscopica di un tumore fu inizialmente ottenuta mediante elettro-resezione con ansa metallica di polipi sessili del colon [4].

Nel 1988, fu effettuata un'altra tecnica con iniezione locale di una soluzione salina ipertonica ed epinefrina e con l'uso di un pre-cut per conseguire una resezione più ampia e completa del tumore [5]. I tentativi di ottenere frammenti più grandi indussero alla biopsia jumbo e successivamente allo sviluppo della mucosectomia "strip biopsy" [6]. Inizialmente eseguita solo per la diagnosi di gastrite, l'uso della mucosectomia "strip biopsy" è gradualmente cambiato fino a diventare una modalità di trattamento curativo per l'"early gastric cancer". In questo metodo, viene impiegato un endoscopio a doppio canale e sono richiesti due assistenti.

La mucosectomia con "cap" fu sviluppata nel 1992 con il vantaggio di richiedere un endoscopio a singolo canale e un solo assistente [7]. È stata riportata anche una tecnica di mucosectomia con legatura elastica come per la legatura di varici esofagee [8].

Nel 1995, Hosokawa e Yoshida [9] svilupparono un nuovo dispositivo per eseguire una resezione endoscopica: lo "insulated-tip knife" (It-knife), un presidio elettro-chirurgico simile ad un ago diatermico (pre-cut) ma con un bulbo ceramico sulla punta per prevenire danni agli strati più profondi della parete gastrointestinale.

L'uso dell'It-knife ha reso possibile la resezione endoscopica "en bloc" di tumori gastrici precoci, anche di grandi dimensioni, con una riduzione del tasso di recidive. Da allora, sono state



sviluppate e descritte da diversi abili endoscopisti, soprattutto giapponesi, tecniche di dissezione endoscopica della sottomucosa, chiamate sottomucosectomie (ESD), per i tumori precoci di tutto il tratto gastrointestinale, con straordinari risultati [10-13].

## INCIDENZA DEI TUMORI GASTROINTESTINALI NEL MONDO

Asia, Europa e Nord America hanno la più alta incidenza nel mondo di tumori gastrointestinali [14]. Il cancro colo-rettale è il terzo cancro più comune al mondo dopo quelli del polmone e della mammella, con una incidenza di 1.023.256 di nuovi casi all'anno. La sua incidenza sta aumentando nella maggior parte del mondo. Il cancro gastrico è il quarto cancro più comune, con 603.003 nuovi casi tra gli uomini e 330.290 nuovi casi tra le donne.

L'incidenza dei cancri non cardiaci si è ridotta con il diffuso trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*, il miglioramento dell'igiene e della sanità pubblica, l'aumentata disponibilità di frutta e verdura fresche e l'uso meno frequente dei processi di conservazione del cibo sotto sale e di affumicatura. Tuttavia, il cancro gastrico non cardiaco resta comune in Cina, Giappone, Europa dell'Est e America Centro-Meridionale.

In contrasto, l'incidenza del cancro gastrico cardiaco è aumentata nei paesi Occidentali.

Il cancro esofageo è l'ottavo cancro più comune al mondo. La sua incidenza aumenta con l'avanzare dell'età ed è simile tra i due sessi. Il carcinoma a cellule squamose dell'esofago (SCC) costituisce la maggior parte dei casi seguito dall'adenocarcinoma (AC).

Sebbene l'incidenza del carcinoma a cellule squamose si sia ridotta nei paesi più sviluppati, dove l'incidenza annuale è generalmente meno di 10 nuovi casi su 100.000 abitanti per anno, l'incidenza è rimasta piuttosto alta in alcuni paesi meno sviluppati, dove il tasso di incidenza può superare i 100 nuovi casi su 100.000 abitanti per anno, in particolare in aree ad alto rischio della Cina, dell'Iran e del Sud Africa.

Il fumo ed il consumo di alcool sono forti fattori di rischio per il carcinoma a cellule squamose dell'esofago, soprattutto nei paesi Occidentali.

Negli Stati Uniti, dove lo SCC è più comune tra i Neri, più del 90% dei casi sono riferibili a fumo e alcool. Contrariamente, l'adenocarcinoma esofageo viene riscontrato maggiormente nei paesi Occidentali ed ora costituisce approssimativamente la metà di tutti i cancri esofagei in Occidente, riflettendo l'aumentata prevalenza dei fattori di rischio implicati: il reflusso gastroesofageo, il fumo e l'obesità.

I cancri dell'esofago, dello stomaco e del colon costituiscono il 24% della mortalità mondiale per cancro. Si prevede un ulteriore aumento di questo carico con l'invecchiamento della popolazione mondiale [15].







La prevenzione è basata sulla diagnosi precoce dei cancri potenzialmente curabili e/o di condizioni pre-neoplastiche che hanno un rischio significativo di progressione maligna. Una maggiore accessibilità all'endoscopia e lo sviluppo di programmi di screening devono essere potenziati per consentire la diagnosi di questi tumori nei loro stadi più precoci.

## I TUMORI GASTROINTESTINALI PRECOCI

Sono definiti come neoplasie limitate alla mucosa o alla sottomucosa ma non infiltranti la muscularis propria, indipendentemente dalla presenza o assenza di metastasi linfonodali (eccetto l'esofago, dove le metastasi linfonodali devono essere assenti).

La Japanese Gastric Cancer Association (JGCA) nel 1998 [16] ha proposto una classificazione macroscopica di queste lesioni che è stata successivamente ratificata al workshop internazionale di Parigi del 2002 [17] ed è ormai riconosciuta universalmente in tutto il mondo (Tabella 2).

**Tabella 2. La classificazione endoscopica dei tumori precoci del tratto gastrointestinale**

<b>Protruding</b>		
Pedunculated	0-Ip	
Sessile	0-Is	
<b>Non protruding and non excavated</b>		
Slightly elevated	0-Iia	
Completely flat	0-Iib	
Slightly depressed	0-Iic	
Elevated and depressed types	0-Iic + Iia	
<b>Excavated</b>		
Ulcer	0-III	
Excavated and depressed types	0-Iic + III or 0-III + Iic	

#### DIAGNOSI ENDOSCOPICA

La diagnosi endoscopica dei tumori precoci del tratto gastrointestinale è di cruciale importanza perchè questi tumori sono altamente curabili. Tuttavia, la diagnosi può risultare difficile a causa della scarsa conoscenza in merito alle caratteristiche endoscopiche di questi tumori nei loro stadi precoci.

Le sottili alterazioni riscontrabili possono includere leggere discromie (aree più rosse o pallide), perdita o scomparsa del pattern vascolare, aree ispessite o depresse con o senza noduli. Oltre alla ricerca di protrusioni, erosioni, ulcerazioni e depressioni, l'attenzione dell'endoscopista deve essere posta continuamente su aree di mucosa con caratteristiche differenti dalla mucosa circostante.

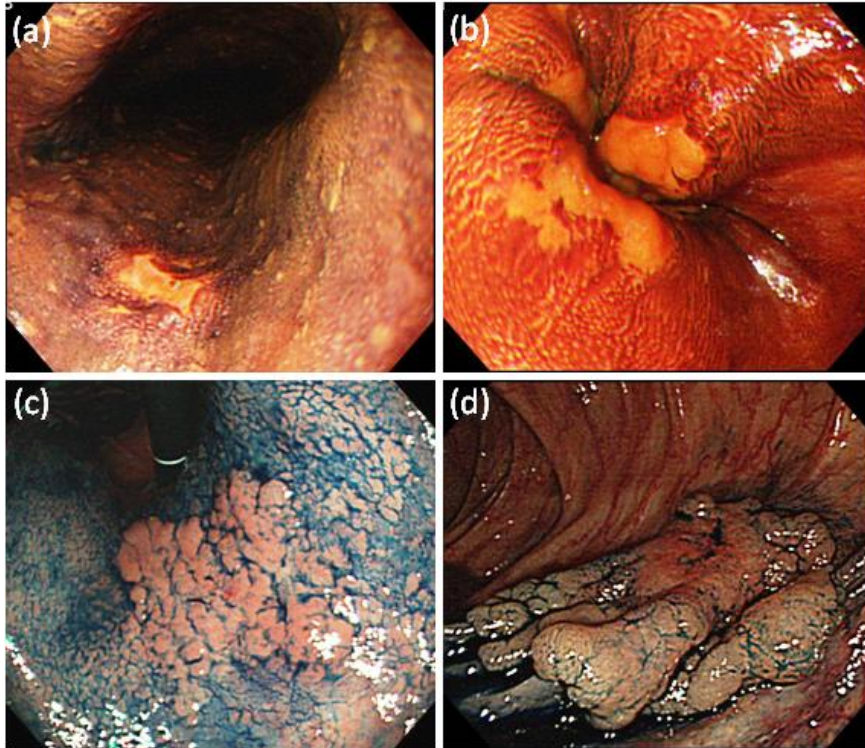
Perciò, la sottigliezza dei reperti riscontrabili all'endoscopia richiede una preparazione ottimale da parte del paziente. Per aumentare la capacità di visualizzare i dettagli della mucosa del

tratto gastrointestinale superiore è utile far assumere al paziente prima dell'endoscopia, una soluzione di enzimi proteolitici per rimuovere le secrezioni mucose. Per il tratto gastrointestinale inferiore, il paziente deve eseguire una corretta preparazione intestinale per ottenere una adeguata pulizia del colon.

La Colorazione vitale è un'importante tecnica ausiliare per l'identificazione di tumori precoci superficiali e per la definizione della loro estensione e dei loro margini (Figura 1).

Una soluzione allo 0.2% di indaco-carminio viene generalmente impiegata nello stomaco e nel colon per evidenziare i contorni e la topografia di lesioni altrimenti non chiaramente visibili all'esame convenzionale. L'uso dell'indaco-carminio consente di visualizzare anche minute irregolarità della superficie mucosa e di eseguire biopsie mirate sulle aree sospette (biopsie intelligenti).

Recentemente, anche le tecnologie di Narrow Band Imaging (NBI) e di Autofluorescenza (AFI) sono state descritte come promettenti e valide tecniche ausiliarie nella diagnosi precoce dei tumori del tratto gastrointestinale.

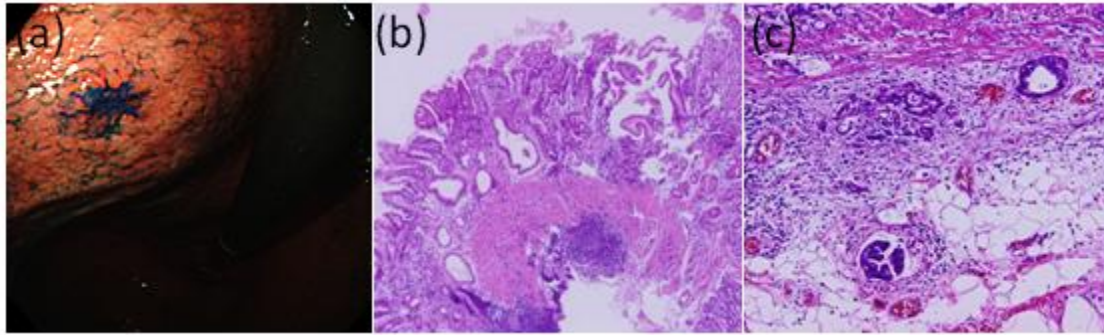


**Figura 1. (a) SCC superficiale dell'esofago (0IIb). (b) ADC precoce dell'esofago (0IIa). (c) EGC (0IIa). (d) LST del colon.**

---

#### DIAGNOSI ISTOLOGICA

Nei paesi Occidentali, si definisce carcinoma una lesione che invade la tonaca sottomucosa, la muscularis mucosae o almeno la lamina propria, mentre per i patologi Giapponesi, costituiscono elementi per la diagnosi di carcinoma anche solo atipe cellulari o strutturali indipendentemente dall'assenza o presenza di reperti di invasività (Figura 2).



**Figura 2. Diagnosi istologica di “early gastric cancer”. (a) Piccola lesione depressa sulla parete posteriore del terzo superiore del corpo gastrico. (b) Alle biopsie, neoplasia non invasiva classificata come displasia in occidente (Vienna 4.1). Al contrario, in Giappone questa lesione viene classificata come adenocarcinoma ben differenziato (Vienna 4.2). (c) Dopo la resezione, viene riscontrato un adenocarcinoma con infiltrazione linfatica (Vienna 5.2).**

Le differenze tra le classificazioni istologiche delle neoplasie epiteliali gastrointestinali Occidentali e quelle Giapponesi sono state ampiamente risolte dall’adozione universalmente accettata della “classificazione di Vienna” (

Tabella 3) [18].

Le neoplasie vengono suddivise in non invasive ed invasive. Quelle non invasive includono la displasia di basso ed alto grado (LGD e HGD), dove la membrana basale non è infiltrata. Le neoplasie invasive comprendono i carcinomi intramucosi e quelli infiltranti la sottomucosa.

**Tabella 3. Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia**

Category	Treatment
1 - Negative for neoplasia/dysplasia	No treatment
2 - Indefinite for neoplasia/dysplasia	Follow up
3 - Noninvasive low grade dysplasia (low grade adenoma/dysplasia)	Follow up
4 - Noninvasive high grade dysplasia	Endoscopic resection, surgery
4.1 – High grade adenoma	
4.2 – Noninvasive carcinoma (carcinoma in situ)	
4.3 – Suspicion of invasive carcinoma	
5 – Invasive neoplasia	Surgery (recently ESD)
5.1 – Intramucosal carcinoma	
5.2 – Submucosal carcinoma or beyond	

Per quantificare il rischio di metastasi linfonodali, la tonaca mucosa (m) e quella sottomucosa (sm) sono state ognuna suddivisa in tre parti: m1 (epitelio), m2 (lamina propria), e m3 (muscularis mucosae); sm1, sm2, e sm3. Lo stadio sm1 è poi ulteriormente sotto-classificato in a, b e c in base al grado di estensione orizzontale della neoplasia. È la profondità di invasione che determina principalmente la necessità o meno di un ulteriore intervento. L'estensione in profondità della neoplasia viene misurata microscopicamente e il rischio di metastasi linfonodali viene associato ad un definito "cutoff" micrometrico ( $\mu\text{m}$ ).

Nel carcinoma a cellule squamose dell'esofago, se l'infiltrazione è inferiore a 200  $\mu\text{m}$ , il rischio di metastasi linfonodali è basso [19].

Per l'adenocarcinoma precoce insorto su esofago di Barrett (BE) e per l'"early gastric cancer" (EGC), è stato proposto un cut-off di 500  $\mu\text{m}$ , considerato il basso rischio di metastasi linfonodali [20]. Tuttavia, è stato riportato un rischio del 20–25% di coinvolgimento linfonodale con l'infiltrazione della sottomucosa nell'adenocarcinoma su Barrett [21].



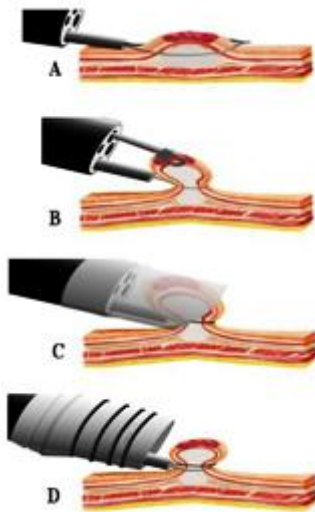
Nel colon-retto, il rischio di metastasi linfonodali è trascurabile se l'invasione sottomucosa del tumore è inferiore a 1000 µm [22]. Ovviamente, sono di grande rilevanza anche altri fattori, quali il grado di differenziazione e la presenza di infiltrazione vascolare o linfatica.

## TECNICHE DI RESEZIONE ENDOSCOPICA

### RESEZIONE ENDOSCOPICA DELLA MUCOSA (EMR)

Le tecniche convenzionali di resezione endoscopica della mucosa comprendono la mucosectomia con ansa ("lift and cut"), la mucosectomia "strip biopsy", la mucosectomia con "cap" e la mucosectomia con legatura elastica (Figura 3) [23-24]. Sono tecniche sicure, semplici ed efficaci per la rimozione di tumori del diametro inferiore o uguale a 20 mm. Le lesioni più grandi di 20 mm vengono solitamente escisse con tecnica "piecemeal" in più tempi di resezione.

Tuttavia, "la resezione piecemeal" è stata associata a un tasso di recidiva locale della malattia pari al 5% e l'incapacità di fornire un campione istologico intero determina una minore accuratezza della diagnosi istologica nel 30% dei casi.



**Figura 3. Tecniche di resezione endoscopica della mucosa (EMR).**

#### MUCOSECTOMIA STANDARD “LIFT AND CUT”

In questa tecnica, la prima e la più semplice (Figura 3A), previa individuazione dei margini della lesione con colorazione vitale con indaco-carminio, con o senza demarcazione periferica ai margini della lesione (5 mm) mediante ago diatermico, “hot biopsy” con branche chiuse o punta di ansa chiusa, si esegue l’iniezione sottomucosa con soluzioni saline e/o colloidali con o senza adrenalina (1:100.000) per separare e sollevare la lesione mucosa dalla muscolare propria. Infine, si intrappola la lesione nell’ansa aperta e con l’ausilio di una modica aspirazione si procede a strozzatura ed elettro-resezione cercando di mantenere all’interno della presa tutti i margini della lesione precedentemente individuati.

#### MUCOSECTOMIA “STRIP BIOPSY”

Questa tecnica, relativamente semplice, richiede l’impiego di un gastroscopio a doppio canale (2T240 Olympus) e l’aiuto di due assistenti (Figura 3B).

Previa delimitazione dei margini mediante colorazione vitale con indaco-carminio, si procede alla marcatura periferica della lesione (5 mm dai margini) mediante un ago diatermico. Dopo, si inietta al centro della lesione soluzione fisiologica con adrenalina 1:100.000 per sollevare lo strato sottomucoso mediante un ago da sclerosi.

Si inseriscono nei due canali operatori un'ansa e una pinza da presa. La pinza viene fatta scorrere dentro l'occhiello dell'ansa aperta e poi richiusa leggermente sulla pinza. Si afferra la lesione con la pinza sollevando delicatamente la lesione e si fa scorrere sulla lesione l'ansa aperta con una lieve pressione.

Calibrata l'ansa in modo da comprendere tutti i margini della lesione precedentemente segnalati si procede all'elettro-resezione. Dopo il recupero, il campione viene appiattito e fissato con aghi sottili su polistirolo o sughero e si verifica l'inclusione nel pezzo di tutti i segni della marcatura. In caso di incompleta resezione si ripete la procedura e poi si ricostruisce l'architettura e l'orientamento dei pezzi considerando la forma originaria della lesione e i segni della marcatura.

---

#### MUCOSECTOMIA CON "CAP"

Essa richiede l'uso di un "cap" di plastica trasparente da apporre alla punta dello strumento (Figura 3C). All'interno del "cap" vi è un solco entro cui posizionare l'ansa aperta. Dopo l'iniezione sottomucosa, il "cap" viene spinto sulla lesione che viene quindi completamente aspirata al suo interno e resecata.

---

#### MUCOSECTOMIA CON LEGATURA ELASTICA

In questa tecnica si adopera un dispositivo per legatura elastica per varici (Figura 3D). Con o senza iniezione sottomucosa, la lesione viene aspirata nel cilindro del dispositivo e viene legata con un anello elastico. Successivamente si esegue l'elettro-resezione con ansa da polipectomia.

## DISSEZIONE ENDOSCOPICA DELLA SOTTOMUCOSA (ESD)

La tecnica della dissezione endoscopica della sottomucosa si esegue mediante l'uso di un endoscopio standard con singolo canale operatore e di differenti accessori endoscopici di taglio (Figura 4) [24].



- A. IT knife (KD-610L, Olympus)
- B. Modified IT knife with three-pointed star blade (Olympus)
- C. Needle knife (KD-1L-1, Olympus)
- D. Hook knife (KD-620LR, Olympus)
- E. Flex knife (KD-630L, Olympus)
- F. Triangle-tip knife (Olympus)
- G. Flash knives with several length of needle (Fujinon)
- H. Mucosectom (DP-2518, Pentax)
- I. Small caliber tip transparent (ST) hood (DH-15GR, 15CR, Fujinon).

**Figura 4. Accessori per ESD.** Questa tecnica è stata concepita e sviluppata per ottenere una resezione “en bloc” anche di lesioni più grandi di 20 mm (teoricamente senza limiti di dimensione) [24]. Previa individuazione dei limiti della lesione con indaco-carminio (Figura 5A-B) si procede a marcatura periferica della lesione con ago diatermico (Figura 5C) e si effettua

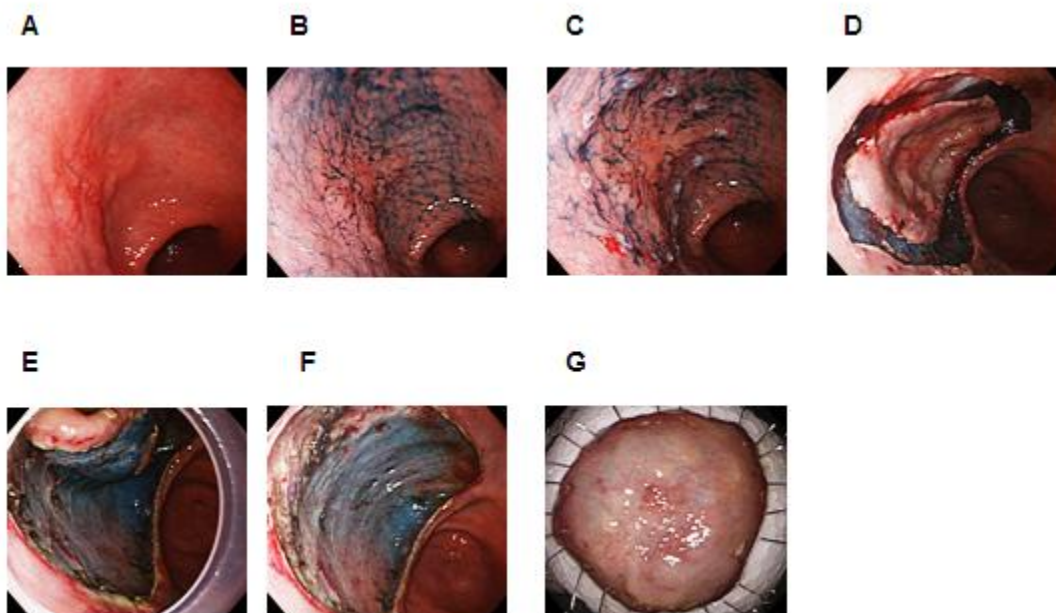
l'infiltrazione della sottomucosa con fluidi di varia composizione (soluzioni saline e/o colloidali, con o senza adrenalina 1:100.000, polietilenglicole, glicerolo, ialuronato di sodio, idrossimetilpropilcellulosa etc.).

Si eseguono 5 mm al di fuori dei segni di marcatura una o più piccole incisioni di accesso alla sottomucosa con ago diatermico per inserire all'interno di questi orifizi il bulbo ceramico dell'It-knife e si procede al taglio circolare della mucosa unendo i fori precedentemente creati. Il bulbo ceramico previene la perforazione della parete muscolare.

Al completamento del taglio circolare (Figura 5D) si procede a ripetute iniezioni sottomucose per sollevare la lesione dai piani profondi e confermare la propria dissezione lungo il piano sottomucoso.

Infine, si esegue, sempre mediante l'It-knife o altri accessori di taglio, una dissezione metodica (Figura 5E), con opportune manovre latero-laterali (It-knife) o frontali (flex knife, hook knife, pre-cut), al fine di resecare nella sua interezza la lesione neoplastica (Figura 5F). In quest'ultima fase può essere utile applicare, alla punta dello strumento, un "cap" trasparente per ottenere una "contro-trazione", utile allo scollamento sempre sotto visione della sottomucosa.

Il pezzo recuperato viene quindi appiattito e fissato con aghi sottili su polistirolo o sughero e si verifica la presenza di tutti i segni della marcatura (Figura 5G). Dopo la fissazione, il campione viene sottoposto a sezioni seriali ad intervalli di 2 mm parallele ad una linea che comprende il margine di resezione più vicino cosicché possono essere valutati adeguatamente sia i margini verticali che quelli laterali. Viene valutata la profondità dell'invasione neoplastica (T), il grado di differenziazione (grading) e l'infiltrazione linfatica e vascolare. Questo tipo di resezione consente una diagnosi istologica completa ed accurata della lesione ed evita il rischio di recidiva locale della malattia.



**Figura 5. Tecnica della ESD**

#### COMPLICANZE

Le complicanze della resezione endoscopica comprendono il dolore, il sanguinamento, la perforazione e la stenosi (Figura 6).

Il dolore dopo la resezione è tipicamente lieve. Vengono solitamente somministrati farmaci analgesici comuni al bisogno e, nel caso di resezioni del tratto digestivo alto, inibitori di pompa protonica (PPI) a dose standard per 4-8 settimane per prevenire il sanguinamento postoperatorio e promuovere la cicatrizzazione dell'ulcera iatrogena. Nelle prime ventiquattro ore il paziente resta a digiuno. Il secondo giorno può assumere solo una dieta liquida e in seguito per tre giorni consecutivi una dieta leggera. L'ulcera residua dopo una sottomucosectomia cicatrizza completamente, sotto trattamento antisecretivo ed antiacido, 8 settimane dopo la resezione.

Il sanguinamento rappresenta la più comune complicanza e si verifica intorno al 7% dei casi. Il sanguinamento può essere immediato o tardivo. Quello immediato si distingue per una riduzione dell'emoglobina superiore o uguale a 2 g/dl fra il giorno prima e quello dopo la procedura. È più alto nei terzi superiore e medio dello stomaco per il maggiore diametro dei rami arteriosi sottomucosi.

Il sanguinamento tardivo si verifica intorno al 6% dei casi e può manifestarsi con ematemesi e/o melena fino anche a 30 giorni dalla procedura. È più alto nei terzi medio ed inferiore dello stomaco. In queste sedi infatti vi è spesso uno scarso sanguinamento durante la procedura e quindi un minor trattamento emostatico. Dopo la resezione, forse anche a causa della ripresa dell'attività peristaltica antrale il sanguinamento diventa manifesto più tardivamente.

La soppressione acida per 2 mesi con PPI previene il sanguinamento e favorisce la stabilità del coagulo, che è minore in ambiente acido. Il trattamento del sanguinamento può essere attuato endoscopicamente durante o dopo la procedura con cauterizzazione: heater probes, argon plasma coagulation (APC), hot biopsy forceps; terapia iniettiva: SF con epinefrina (tamponamento), soluzione ipertonica con epinefrina (tamponamento e trombosi) ed etanolo (trombosi); terapia meccanica: clips (vasi visibili) e legatura elastica (compressione e tamponamento).

La perforazione, alquanto rara nelle EMR (0.58%), è relativamente più comune nelle ESD, in cui il rischio si aggira intorno al 4%. Questa complicanza è strettamente correlata alla sede del tumore e alla presenza di ulcerazioni ma non c'è relazione con la dimensione del tumore. È più frequente nel terzo medio e superiore dello stomaco (ridotto spessore della parete, ESD in retroversione).

La prevenzione si attua mediante un'adeguata iniezione sottomucosa, l'uso di anse di diametro appropriato, il movimento verso l'alto e il basso durante la presa e la resezione, la compressione dell'andamento della curvatura della parete (indaco carminio nella soluzione,

“cap”), l’impiego di ialuronato di sodio, glicerolo, idrossipropilmetilcellulosa per mantenere un migliore e più prolungato scollamento.

L’incidenza della perforazione durante una colonscopia operativa è compresa fra lo 0.1 e lo 0.85%. La mortalità è dello 0.01%-0.34%.

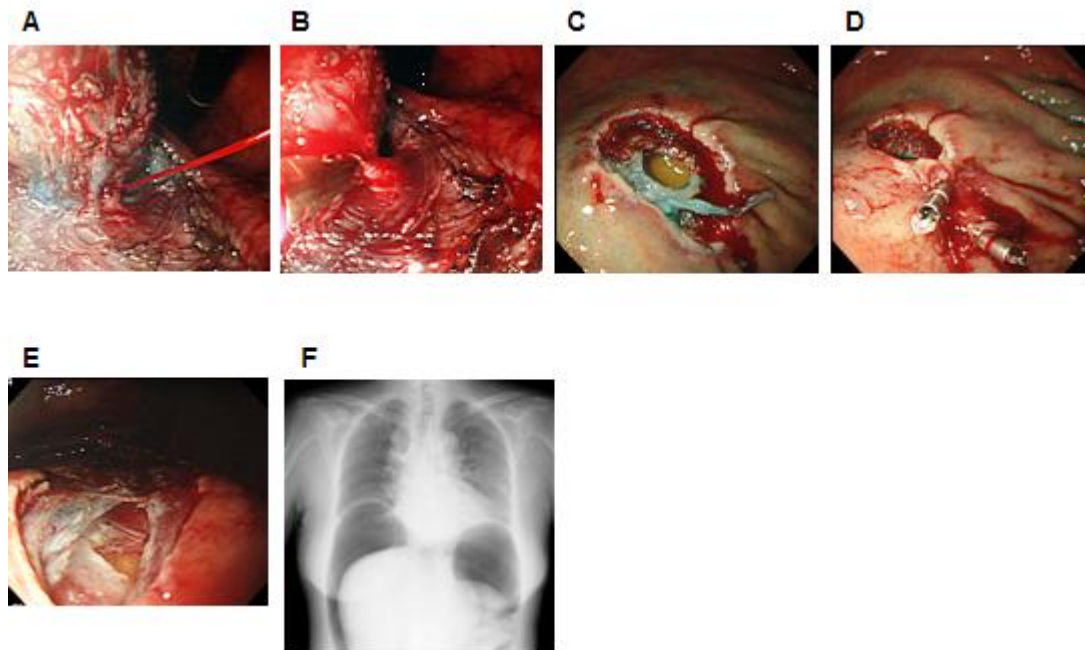
Le indicazioni per la chiusura endoscopica di perforazioni durante una colonscopia operativa, sec. Taku [25], sono: 1) dimensione della perforazione inferiore a 10 mm; 2) adeguata preparazione intestinale; 3) stabili condizioni emodinamiche del paziente dopo la perforazione. L’incidenza di perforazioni dell’esofago è di 1.4%-2.5%. La chiusura mediante clips è appropriata per perforazioni riconosciute immediatamente e non più grandi di 1.5 cm e sotto osservazione continua dei segni di transizione da infiammazione localizzata a mediastinite. Il trattamento delle perforazioni si può eseguire endoscopicamente con tecnica “single-closure” indicata nelle piccole perforazioni o con “omental-patch” per perforazioni più grandi. In quest’ultima tecnica l’omento visibile viene aspirato nel lume intestinale e ancorato ai margini della perforazione con endoclips. In caso di pneumoperitoneo, la palpazione addominale deve essere frequentemente eseguita per controllarne il grado e si devono monitorare continuamente i parametri vitali (pressione arteriosa, saturazione d’ossigeno, elettrocardiogramma).

In caso di aggravamento dello pneumoperitoneo, per scongiurare il rischio di insorgenza di una sindrome compartimentale con dispnea e shock neurogeno, si deve procedere a decompressione con ago da 14 o 16-gauge con fessure laterali eseguendo una puntura peritoneale digito- o eco-guidata. Prima della puntura, si testa con un ago da 23 gauge montato su una siringa piena di soluzione fisiologica. Dopo la chiusura endoscopica della perforazione, si prescrivono digiuno per 48 ore e antibiotici ad ampio spettro.

Le stenosi sono una rara ma seria complicanza che può verificarsi in seguito a mucosectomie o sottomucosectomie di lesioni localizzate vicino al cardias o al piloro che comportino un difetto mucoso interessante i  $\frac{3}{4}$  della circonferenza del lume. Il trattamento mediante dilatazione



meccanica con Savary o pneumatica con palloni risolve generalmente le stenosi e la disfagia



[26-27].

**Figura 6. (A) Sanguinamento arterioso dallo strato sottomucoso dissecato. (B) Emostasi endoscopica con corrente di coagulo (Coagrasper). (C) Perforazione del terzo superiore del corpo gastrico versante grande curvatura. (D) Chiusura della breccia con endoclips. (E) Piccola perforazione. (F) Pneumoperitoneo.**

## TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DEI TUMORI PRECOCI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE: L'ESPERIENZA OCCIDENTALE

Sebbene la storia naturale di queste neoplasie sia fondamentalmente simile in oriente ed occidente, il trattamento dei tumori gastrointestinali precoci nei paesi occidentali è ancora prevalentemente chirurgico, mentre in Asia sono più frequentemente adottate le tecniche di resezione endoscopica.

Le principali ragioni per cui queste tecniche sono meno usate in occidente possono essere ricondotte a: diversità dei sistemi di screening per queste malattie; minore prevalenza di tumori esofagei e gastrici precoci o di lesioni precancerose; differenze fra le classificazioni istopatologiche (Figura 2); percezione di maggiore rischio correlato a queste procedure come più rischiose. Tuttavia, molti endoscopisti occidentali di area chirurgica stanno imparando dall'esperienza giapponese e adottando sempre più le tecniche di mucosectomia e sottomucosectomia nei loro Paesi.

Rispetto al Giappone però, esiste ancora solo una limitata esperienza nell'impiego di queste tecniche in Europa e negli Stati Uniti.

Le indicazioni alla resezione endoscopica di tumori gastrointestinali precoci sono illustrate nella Figura 7 e riassunte nella Tabella 4 [28].

Depth \ Histology	Mucosal cancer				Submucosal cancer	
	UL(-)		UL(+)		SM1	SM2
	≤20	20<	≤30	30<	≤30	any size
Differentiated	■					
Undifferentiated						

■ Guideline criteria for EMR      □ Surgery

Depth \ Histology	Mucosal cancer				Submucosal cancer	
	UL(-)		UL(+)		SM1	SM2
	≤20	20<	≤30	30<	≤30	any size
Differentiated	■	▨	▨		▨	
Undifferentiated	▨					

■ Guideline criteria for EMR      □ Surgery  
 ▨ Extended criteria for ESD      ▨ Consider surgery\*

Figura 7. Pannello superiore: indicazioni alla resezione endoscopica prima dell'avvento della sottomucosectomia (EMR era). Pannello inferior: allargamento delle indicazioni alla resezione endoscopica con l'avvento della sottomucosectomia (ESD era). \*Nei tumori indifferenziati, sebbene il rischio di metastasi sia molto basso, la chirurgia viene considerata quando la rimozione "en bloc" risulta difficile.

**Tabella 4. Indicazioni alla terapia endoscopica dei tumori precoci del tratto gastrointestinale**

Esofago	Stomaco	Colon-retto
<ul style="list-style-type: none"> <li>— SCC o AC ben o moderatamente differenziato.</li> <li>— Ila, IIb, IIc &lt;20 mm.</li> <li>— T m1 o m2.</li> <li>— Senza evidenza di infiltrazione linfatica o vascolare.</li> <li>— Interessamento di &lt;1/3 della circonferenza (stenosi).</li> <li>— HGD e IMC in Esofago di Barrett.</li> <li>— SCC m3 o sm1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— AC ben o moderatamente differenziato.</li> <li>— T confinato alla mucosa o IMC IIa &lt;20 mm.</li> <li>— T confinato alla mucosa o IMC IIb, IIc &lt;10 mm</li> <li>— Senza evidenza di infiltrazione linfatica o vascolare.</li> <li>— Indipendentemente dalle dimensioni del tumore ma senza ulcerazioni (criterio esteso).</li> <li>— ≤ 30 mm con ulcerazione (criterio esteso).</li> <li>— T IMC indifferenziato, senza infiltrazione linfatica o vascolare, senza ulcerazioni, ≤ 20 mm (criterio esteso).</li> <li>— Minuto T sottomucoso (sm1) ≤ 30 mm (criterio esteso).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— AC ben o moderatamente differenziato.</li> <li>— T confinato alla mucosa o IMC IIa &lt;20 mm.</li> <li>— T confinato alla mucosa o IMC IIb, IIc &lt;10 mm.</li> <li>— T infiltrante superficialmente la sottomucosa (&lt;500 μ dalla muscularis mucosae).</li> <li>— LST.</li> </ul>

SCC, squamous cell carcinoma; AC, adenocarcinoma; HGD, high grade dysplasia; IMC, intramucosal cancer. Le indicazioni con sfondo grigio sono indicazioni allargate attualmente in esame.

## ESOFAGO

Lesioni multiple sincrone sono state riportate nel 26-31% dei pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago. Possono anche svilupparsi lesioni metacrone [29].

Dopo mucosectomia endoscopica in pazienti con carcinoma squamoso superficiale dell'esofago, senza metastasi linfonodali, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è fino al 95% [30-32]. Sono state riportate metastasi linfonodali nello 0% di pazienti con SCC esofageo m1 e m2, nell'8% con m3,

e nel 30% con tumore sm1 [33]. Altri studi hanno riportato l'assenza di metastasi linfonodali in pazienti con SCC m2 e sm1, senza infiltrazione linfatica e vascolare [34].

In venticinque pazienti con SCC superficiale m1, sottoposti a mucosectomia endoscopica, non c'è stata recidiva dopo un follow-up medio di 2 anni [35]. Tuttavia, metastasi linfonodali o a distanza sono state osservate in pazienti con aree di tumore m3 infiltranti la muscularis mucosae (MM); questi pazienti dovrebbero essere trattati chirurgicamente [36].

Pochi studi hanno esaminato i risultati della mucosectomia endoscopica in pazienti con cancro invasivo. Shimizu e coll. [37] hanno confrontato 26 pazienti con SCC infiltrante la MM o la sottomucosa, trattati con mucosectomia, con 44 pazienti comparabili sottoposti a chirurgia. La sopravvivenza era simile nei due gruppi: 77% verso 84%.

Tra il 1993 e il 2001, Katada e coll. [38] hanno asportato 216 lesioni superficiali esofagee mediante mucosectomia in 137 pazienti consecutivi. In 180 lesioni è stato riscontrato un carcinoma a cellule squamose mentre in un solo caso c'era un adenocarcinoma; in 27 casi c'era displasia squamosa e otto erano lesioni non displastiche né maligne. In seguito alla mucosectomia si svilupparono stenosi in 13 lesioni (6.0%).

Durante il periodo di follow-up (26 mesi), nessun paziente è morto per il cancro esofageo. Inoltre, la disfagia è stata completamente risolta in tutti i pazienti con stenosi esofagee in risposta a ripetute dilatazioni endoscopiche con pallone.

Un difetto mucoso interessante i 3/4 della circonferenza dell'esofago dopo mucosectomia era significativamente associato con la formazione di stenosi. La rimozione di mucosa in eccesso durante la mucosectomia per lesioni esofagee superficiali dovrebbe quindi essere evitata. Recentemente in Giappone, è stata proposta un'espansione delle indicazioni alla resezione endoscopica in pazienti con carcinoma esofageo superficiale m3 o sm1.

Tra il 1997 e il 2005, 65 pazienti, 12 con HGD e 53 con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, sono stati trattati da Pech e coll. [39], mediante mucosectomia con legatura

elastica. Per la prima volta, nella più grande coorte di pazienti con SCC precoce dell'esofago nei paesi Occidentali, sono stati ottenuti risultati simili a quelli dei paesi asiatici. Una risposta completa è stata ottenuta in 11/12 pazienti con HGD e in 51/53 pazienti con cancro mucoso. In 16 pazienti vi è stata recidiva di malattia dopo mucosectomia, ma in tutti questi pazienti si è ottenuta un'altra risposta completa dopo un ulteriore trattamento endoscopico. Si sono verificate complicanze in 15/65 pazienti (tutte stenosi) e sono state trattate tutte con successo endoscopicamente. Il tasso di sopravvivenza a 7 anni è stato del 77%.

## ESOFAGO DI BARRETT

L'impiego della mucosectomia endoscopica per rimuovere epitelio esofageo displastico insorto su esofago di Barrett (BE) sta diventando un'opzione terapeutica alternativa all'esofagectomia chirurgica, che comporta un alto tasso di morbidità e mortalità [40-41].

La frequenza di cancri sincroni non rilevati all'endoscopia e alle biopsie in pazienti con un "long segment" esofago di Barrett (LSBE) è circa il 50%. Quando si riscontra HGD in lingue corte ("short segment") di BE ( $\leq 30$  mm), la mucosectomia può rimuovere tutto l'epitelio metaplastico.

Nel LSBE, le aree visibili di HGD possono essere rimosse da mucosectomia, seguita da terapia fotodinamica (PDT) per distruggere foci invisibili. Con questa combinazione, sono stati asportati 17 adenocarcinomi esofagei superficiali, anche se si sono sviluppate stenosi nel 30% dei casi [42].

Una mucosectomia circonferenziale è stata eseguita, mediante mucosectomia semplice con ansa diatermica senza "cap" e ogni altro dispositivo addizionale né iniezione sottomucosa, in 12 pazienti con BE contenente displasia intraepiteliale multifocale ad alto grado o carcinoma intramucoso. Cinque pazienti avevano lesioni multifocali e 7 avevano lesioni invisibili. Tutti i segmenti di epitelio metaplastico erano circonferenziali (lunghezza media 5 cm) e sono stati completamente rimossi. In 2 pazienti si sono sviluppate stenosi che sono state trattate con

successo mediante “bougienage”. Sanguinamenti minori si sono verificati durante 4 delle 31 procedure. Durante il follow-up medio di 9 mesi, non vi è stata recidiva di BE o maligna [43].

In un altro studio, è stata eseguita in 21 pazienti con HGD o cancro mucoso una mucosectomia circonferenziale. Dopo la resezione endoscopica, tre pazienti avevano malattia residua; uno è stato operato e due sono stati trattati con chemio-radioterapia, e tutti erano liberi da malattia dopo 18 e 24 mesi, rispettivamente. Due recidive locali sono state ritratte endoscopicamente. Si è osservata una normale riepitelizzazione squamosa nel 75% dei casi [44].

In 77 campioni chirurgici post-esofagectomia contenenti HGD o ADC T1, sono state riscontrate metastasi linfonodali nel 23% dei tumori sm2 e, nel 69% di quelli sm3, ma non in lesioni m1, m2, m3, e sm1. Gli autori di questo studio hanno concluso che tumori m1, m2, m3, e sm1 potrebbero essere trattati endoscopicamente se inferiori a 30 mm, ben differenziati e senza infiltrazione vascolare e linfatica [45].

Nel 1999, 25 pazienti con caratteristiche endoscopiche di malignità e HGD in BE sono stati sottoposti a mucosectomia (23 con tecnica “lift and cut”, 2 con legatura elastica). Non si sono verificate complicanze. Dopo EMR, in 11 pazienti è stato riportato un cambiamento significativo nella diagnosi. In sei pazienti, c'è stata una retrostadiazione da displasia ad alto grado a esofago di Barrett senza displasia in confronto alle iniziali biopsie, mentre 8 lesioni sono state riclassificate da benigne a maligne. La resezione è stata curativa in 11 pazienti e non vi è stata recidiva durante il follow-up [46].

Tra il 1996 e il 2003, 100 pazienti consecutivi con basso rischio di adenocarcinoma dell'esofago su esofago di Barrett (diametro della lesione fino a 20 mm; lesioni limitate alla mucosa, senza infiltrazione linfatica e vascolare), sono stati sottoposti a mucosectomia cap-assistita. Non si sono verificate complicanze maggiori ma solo 11 episodi di sanguinamento, trattati con terapia iniettiva. La completa remissione locale è stata ottenuta in 99 pazienti su 100. Durante un periodo di follow-up medio di 36.7 mesi, nell'11% dei casi sono stati riscontrati carcinomi

ricorrenti o metacroni, ma sono state trattati tutti con successo con una nuova mucosectomia. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 98% [47].

## STOMACO

La mucosectomia e la sottomucosectomia sono un trattamento alternativo alla chirurgia per l'“early gastric cancer” in Giappone [13, 48-56].

Le indicazioni per la terapia endoscopica sono: (a) carcinoma intramucoso di tipo elevato (0, IIa) inferiore a 20 mm; (b) carcinoma limitato alla mucosa di tipo depresso senza ulcerazione (0, IIb, IIc) inferiore a 10 mm; (c) adenocarcinoma ben o moderatamente differenziato di tipo intestinale.

Le lesioni depresse sono associate a metastasi linfonodali (86%) in presenza di infiltrazione sottomucosa, dimensioni uguali o superiori a 20 mm, infiltrazione vascolare o linfatica [57].

Recentemente, sempre in Giappone, è stato proposto un allargamento delle indicazioni alla resezione endoscopica per l'EGC: (a) carcinoma ben differenziato inferiore a 30 mm senza ulcerazioni o esiti cicatriziali; (b) carcinoma mucoso inferiore a 20 mm, con ulcerazioni o esiti cicatriziali; (c) carcinoma sm1 inferiore a 20 mm, senza ulcerazione o esiti cicatriziali; (d) carcinoma scarsamente differenziato inferiore a 10 mm [58].

Il rischio di metastasi linfonodali è di circa 0.4% per carcinomi differenziati. I carcinomi mucosi indifferenziati, invece, non dovrebbero essere trattati endoscopicamente poiché il rischio di metastasi linfonodali è del 4% circa. Tuttavia, una mucosectomia potrebbe essere eseguita anche in carcinomi scarsamente differenziati e a cellule ad anello con castone se di dimensioni inferiori a 5 mm [59].

Più recentemente, usando un ampio database coinvolgente oltre 5000 pazienti sottoposti a gastrectomia con dissezione linfonodale D2, Gotoda et al. [60] hanno definito con probabilità crescente il rischio di sviluppare metastasi linfonodali.



Questi gruppi di pazienti hanno mostrato un rischio nullo o molto basso di metastasi linfonodali in confronto al rischio di mortalità correlato alla chirurgia. Non sono state rinvenute metastasi linfonodali in nessuno di 1230 cancro gastrici mucosi differenziati, inferiori a 3 cm, senza infiltrazione linfatica o vascolare né ulcerazioni. Nessuno di 929 EGCs differenziati, di ogni dimensione, senza infiltrazione linfatica o vascolare né ulcerazione, aveva metastasi linfonodali.

Il rischio complessivo di metastasi linfonodali nel carcinoma limitato alla mucosa di tipo istologico diffuso era del 4.2%. Comunque, nessuno dei 141 cancro mucosi indifferenziati, consistenti in adenocarcinomi scarsamente differenziati o a cellule ad anello con castone, meno di 2 cm in diametro senza ulcerazione o infiltrazione linfatica o vascolare, aveva metastasi linfonodali.

I risultati di questo studio hanno consentito di allargare la lista dei possibili candidati alla resezione endoscopica includendo fra le altre indicazioni lesioni maggiori o uguali a 21 mm ed ulcerate, precedentemente trattate chirurgicamente.

Con l'allargamento delle indicazioni alla resezione endoscopica, la necessità di ricorrere alla gastrectomia potrà essere ridotta. Considerata però la difficoltà di rimuovere lesioni ampie ed ulcerate per mezzo della mucosectomia convenzionale, è stata sviluppata una nuova tecnica di resezione endoscopica chiamata sottomucosectomia. In questi ultimi anni, in Giappone è stata raggiunta una sostanziale esperienza nell'impiego di questa tecnica e la dissezione endoscopica della sottomucosa mediante It-knife è ormai divenuta la modalità di terapia standard per l'EGC [10, 61].

In Europa, in 10 pazienti (9 EGCs e 1 adenoma, con un diametro medio di 22 mm) è stata eseguita una sottomucosectomia con l'impiego di un nuovo endoscopio a doppio canale (R-scope) e dell'It-knife. In sei casi è stata eseguita con successo. In due casi, vi è stata perforazione che è stata poi trattata chirurgicamente. In altri 2 casi, con resezione incompleta o infiltrazione sottomucosa profonda del tumore, è stato eseguito successivamente un intervento chirurgico in elezione [62].

## DUODENO

La mucosectomia è stata impiegata per carcinomi dell'ampolla di Vater o periampollari, per adenomi, per tumori stromali, cisti e tumori neuroendocrini [63].

In 27 pazienti sottoposti a mucosectomia con rimozione completa della lesione il sanguinamento si è verificato nel 33% dei casi. [64]

Dopo mucosectomia per carcinoma duodenale non ampollare in 15 pazienti non si sono verificate complicanze maggiori e non c'è stata recidiva locale in un follow-up medio di 52 mesi [65].

Sebbene la resezione endoscopica possa fornire un'ampia escissione del tumore con margini di resezione negativi, non è ancora indicata come trattamento curativo per i tumori precoci dell'ampolla di Vater a causa dell'alto tasso di infiltrazione linfatica e vascolare [66].

## COLON-RETTO

La mucosectomia e la dissezione endoscopica della sottomucosa sono state impiegate con successo nel trattamento di carcinomi precoci del colon, adenomi piatti, larghi tumori superficiali ("laterally spreading tumors" o LST) e carcinoidi rettali [67-71].

La metastatizzazione linfonodale nel carcinoma T1 del colon-retto, si verifica solo dopo l'infiltrazione della sottomucosa ed è correlata alla profondità di penetrazione della sottomucosa da parte del tumore. Questo supporta l'efficacia terapeutica della rimozione endoscopica di polipi e lesioni piatte quando confinate alla mucosa, indipendentemente dalla loro dimensione [72].

In 57 pazienti con polipi sessili e carcinomi precoci con diametro compreso fra 10 e 50 mm, asportati mediante mucosectomia si sono verificate complicanze maggiori in 2 casi [73]. Dalla letteratura si evince che il tasso di recidive dopo mucosectomia varia dallo 0 al 40% [74-75].

L'associazione con Argon Plasma Coagulation (APC) riduce il tasso di recidive del 50% [75-76]. In un altro studio, l'APC non ha ridotto il tasso di recidive rispetto alla polipectomia da sola [77].

Una mucosectomia con ansa da polipectomia, con o senza "cap", è stata eseguita per 139 polipi sessili in 136 pazienti. Il diametro medio delle lesioni era di 20 mm nel colon destro e 30 mm nel restanti tratti. Il sanguinamento è avvenuto nell'11% dei casi. In 17 polipi sessili vi era carcinoma invasivo e 10 di questi sono stati trattati chirurgicamente. Dopo un follow-up medio di 12 mesi, una recidiva locale è stata rinvenuta nel 22% dei polipi senza segni di invasività e in nessuno dei 7 pazienti con carcinoma invasivo che non sono stati sottoposti a chirurgia [78].

In 24 pazienti con 30 grossi polipi coloretali (diametro medio 20 mm), 22 lesioni sono state resecate mediante mucosectomia "en bloc" mentre 8 mediante "piecemeal resection". Istologicamente le lesioni erano prevalentemente polipi adenomatosi. Un focus incidentale di adenocarcinoma è stato riscontrato in 7 lesioni. Un'escissione istologicamente completa è stata ottenuta in 10 lesioni. Durante due mucosectomie si è verificato un sanguinamento. Non ci sono state perforazioni. Il periodo medio di follow-up è stato di 21 mesi. Nessuno dei pazienti con diagnosi di adenocarcinoma ha mostrato evidenza di recidiva [79].

I "colorectal laterally spreading tumors" (LST), classificati come granulari e non granulari, sono definiti come lesioni più grandi di 10 mm, con un corto asse verticale, ad estensione laterale lungo la parete luminale, interessanti la circonferenza del viscere in varia misura (figura 2D). Esse sono meglio rimosse dalla sottomucosectomia dato che talvolta invadono profondamente lo strato sottomucoso.

Per la resezione "en bloc" di lesioni piatte maggiori o uguali a 20 mm, la mucosectomia convenzionale è inadeguata a causa dell'incompleta rimozione e delle recidive frequentemente osservate.

Sono state analizzate le caratteristiche endoscopiche di 257 LST al fine di definirne la correlazione con la profondità di invasione [80]. L'irregolarità dei noduli, la dimensione, il tipo

istologico, la presenza di aree depresse nel tumore erano significativamente associate con la profondità di invasione. Quelli con noduli regolari senza aree depresse o irregolari senza aree depresse e di diametro inferiore a 3 mm, mostravano un rischio di infiltrazione della sottomucosa pari allo 0% (0/121) e al 3.7% (3/82) rispettivamente. Quando i LST presentano i suddetti criteri endoscopici, la sottomucosectomia dovrebbe essere il trattamento di prima scelta a causa del basso rischio di infiltrazione sottomucosa. In un recente studio, quelli di tipo non granulare (LST-NG) hanno mostrato una più alta frequenza di infiltrazione sottomucosa rispetto a quelli granulari (LST-G) (14% contro 7%). La presenza di un grosso nodulo nel tipo granulare è associato con un più alto tasso di infiltrazione sottomucosa mentre il “pit pattern” (di tipo invasivo), gli ispessimenti sclerotici della parete, e le dimensioni più ampie erano significativamente associate ad un più alto tasso d'infiltrazione sottomucosa nel tipo non granulare. In quelli granulari con infiltrazione sottomucosa la penetrazione nella sottomucosa è stata riscontrata in particolare al di sotto del nodulo più grande e delle aree depresse. Quindi, per quelli granulari, è consigliabile una resezione endoscopica “piecemeal” cominciando per prima con l'escissione dell'area che include il nodulo più grande [81]. D'altra parte, quelli non granulari dovrebbero essere rimossi “en bloc” a causa del più alto potenziale di infiltrazione sottomucosa rispetto ai granulari.

In un recente studio prospettico italiano [82], l'It-knife è stato impiegato per la resezione endoscopica di grossi polipi colo-rettali (>3 cm) non asportabili mediante polipectomia standard.

I risultati di questo studio pilota hanno indicato che questo nuovo approccio migliora la possibilità di ottenere una resezione completa “en bloc” di lesioni mucose in confronto a studi precedenti sulle mucosectomie coliche, anche per lesioni localizzate in sedi tecnicamente complesse o più grandi di 30 mm.

La resezione “en bloc” è stata ottenuta nel 55.1% delle lesioni e negli altri casi è stata eseguita una resezione “piecemeal”. Tredici pazienti avevano displasia di basso grado, 15 displasia di

alto grado e uno un tumore infiltrante la sottomucosa, poi sottoposto a intervento chirurgico. Si sono verificate complicanze in 4 pazienti (13.7%), tutte gestite in maniera conservativa.

Una recidiva locale è stata evidenziata in 5 pazienti (17.8%) ed è stata trattata con argon plasma coagulator (APC) e polipectomia con ansa. Non ulteriori recidive sono state osservate lungo un periodo di follow-up medio di 15.7 mesi.

## TUMORI SOTTOMUCOSI

La mucosectomia potrebbe anche essere applicata ai tumori sottomucosi allo scopo di ottenere una diagnosi istologica più appropriata e una rimozione potenzialmente completa e curativa.

Sono state rimosse endoscopicamente lesioni sottomucose fino a 7 cm di diametro [83-84].

In 45 tumori sottomucosi del tratto digestivo superiore, il sanguinamento si è verificato in sei casi in seguito alla rimozione [85]. Mediante mucosectomia con legatura elastica (11 pazienti) o una semplice ansa da polipectomia, una resezione completa è stata ottenuta in 19 pazienti su 20 con tumori esofagei sottomucosi. Il sanguinamento si è verificato nel 40% dei casi ed è stato trattato endoscopicamente [86].

Rösch e coll. [87], in una serie pilota di 37 pazienti, hanno tentato una resezione endoscopica "en bloc" con It-knife di tumori mucosi e sottomucosi del tratto gastrointestinale superiore. Le lesioni erano localizzate all'esofago in 13 casi, allo stomaco in 24 e al duodeno in un caso. In ventitre casi le lesioni erano limitate alla mucosa (diametro medio 18 mm) e in 14 casi erano lesioni sottomucose (23 mm). La completa rimozione in un singolo pezzo è stata ottenuta nel 25% delle lesioni mucose e nel 36% di quelle sottomucose. Si è verificata una sola perforazione che è stata trattata conservativamente.

In 32 pazienti con lesioni neoplastiche superficiali o sottomucose variamente localizzate, è stata eseguita una mucosectomia con tecnica "strip biopsy" e cap-assistita, dopo valutazione ecoendoscopica ad alta frequenza (20 MHz) negli ultimi 26 pazienti.

Un'ampia varietà di tumori sono stati trattati, comprendenti adenomi piatti del colon, neoplasie gastriche e rettali, adenomi ampollari, carcinoidi dudoenali, esofago di Barrett e tumori maligni esofagei. Ventiquattro lesioni erano epiteliali e otto sottomucose. Il diametro delle lesioni variava da 10 a 20 mm. Le resezioni sono state complete in tutti i pazienti tranne uno con un carcinoide del bulbo duodenale.

Si sono verificate tre complicanze minori (dolore e pancreatite lieve). Sei di sette pazienti con carcinoma non hanno avuto recidive durante un follow-up medio di 12 mesi [88].

## MATERIALI E METODI

Presso il Dipartimento di Chirurgia "Paride Stefanini", grazie al supporto della U.O.C. di Chirurgia Generale diretta dal Prof. Paolo Negro, e sotto il coordinamento della Prof. Chiara Montesani nell'ambito del Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia chirurgica e gastroenterologia, il gruppo degli endoscopisti di area chirurgica diretto dal Prof. Paolo Trentino, da anni dedito alla diagnosi precoce dei tumori del tratto gastrointestinale mediante l'ausilio di tecniche di colorazione vitale e di videoendoscopi a magnificazione d'immagine, ha concentrato l'attenzione, anche in seguito al training da me svolto in Giappone, presso il National Cancer Center Hospital di Tokyo, sulla tecnica della dissezione endoscopica della sottomucosa avviando uno studio preliminare con l'intento di promuoverne l'impiego, in casi selezionati, anche nel Nostro Paese.

Da Ottobre 2007 a Ottobre 2010, sono state eseguite un totale di 26 ESD per tumori precoci o lesioni precancerose in differenti sedi del tratto gastrointestinale.

Tutte le procedure sono state effettuate presso il Dipartimento suddetto con pazienti in regime di ricovero.

Le lesioni erano localizzate all'esofago in 3 casi, allo stomaco in 3 casi, al duodeno in 2 casi, e al colon-retto in 18 casi.

Le lesioni esofagee consistevano in 2 aree di displasia ad alto grado (categoria Vienna 4.1), e 1 di displasia a basso grado (Vienna 3).

Le lesioni gastriche erano composte da: un'area di displasia a basso grado del fondo; un polipo gigante iperplastico recidivo dell'antro con sospetta progressione neoplastica; una localizzazione solitaria di recidiva locale di linfoma a cellule mantellari, già' trattato con chemioterapia e trapianto di midollo senza successo (indicazione allargata a palliazione).

Nel colon-retto, tutte le lesioni erano LST con displasia a basso.

I pazienti erano 11 maschi e 15 femmine, di età compresa tra 47 a 88 anni (età media 70 anni).

Il tipo, il numero e la sede delle lesioni trattate sono riportate nella tabella 4.

**Tabella 4. Materiali e metodi**

	Esofago	Stomaco	Duodeno	Colon-retto	Tot.
ESD	3	3	2	18	3

Tutti i pazienti sono stati sempre esaurientemente informati sulla procedura, sul livello di esperienza degli operatori (Dr. Sergio Coda, Prof. Paolo Trentino), sui vantaggi ed eventuali complicanze ad esse correlate, e hanno accettato liberamente e consapevolmente il trattamento proposto firmando apposito modulo di consenso scritto.

Questo studio è stato condotto senza alcun supporto economico esterno ed è stato eseguito in ottemperanza con i principi etici dettati dalla Dichiarazione di Helsinki (sesta revisione del 2008).

## Caratteristiche dello studio

Questo studio è stato disegnato come uno studio pilota con un numero limitato di casi (25-30) e un follow-up di 2 anni. È uno studio non randomizzato, non controllato, aperto ed attuato in un singolo centro terziario di endoscopia operativa del territorio Nazionale.

L'obiettivo dello studio è di valutare l'efficacia del trattamento mediante ESD in termini di rimozione completa della lesione, tasso di resezione "en bloc", sicurezza della procedura, tempi di esecuzione della procedura, degenza dei pazienti e tasso di recidiva.

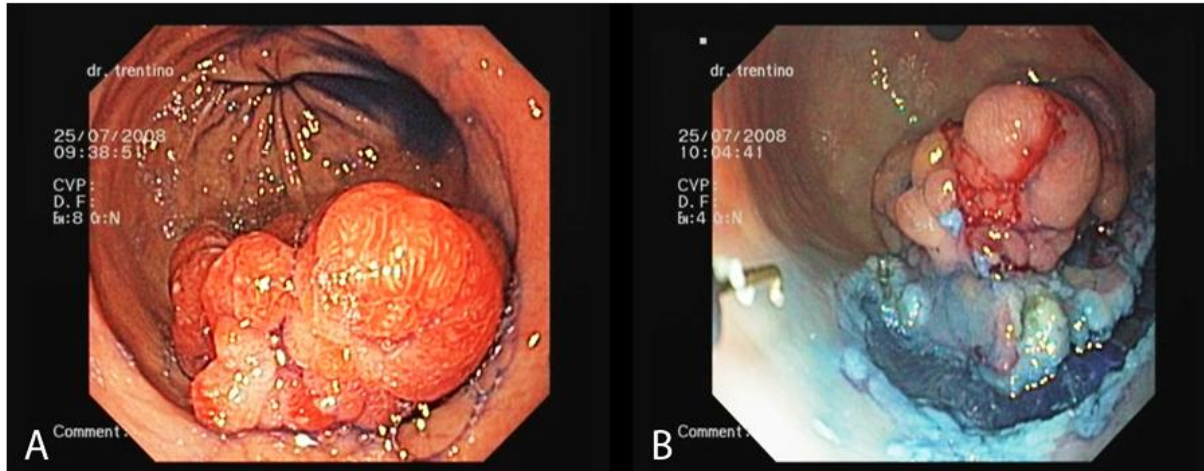
## Criteri di inclusione generali

Sono ammessi allo studio tutti i pazienti, di qualunque età, con o senza comorbidità, che presentavano all'esame endoscopico un tumore precoce del tratto gastrointestinale suscettibile di trattamento endoscopico mediante ESD, senza evidenza di coinvolgimento linfonodale (T1 N0) e alle biopsie una delle seguenti categorie della classificazione di Vienna: 3, 4 e 5.1.

Sono state accolte due eccezioni:

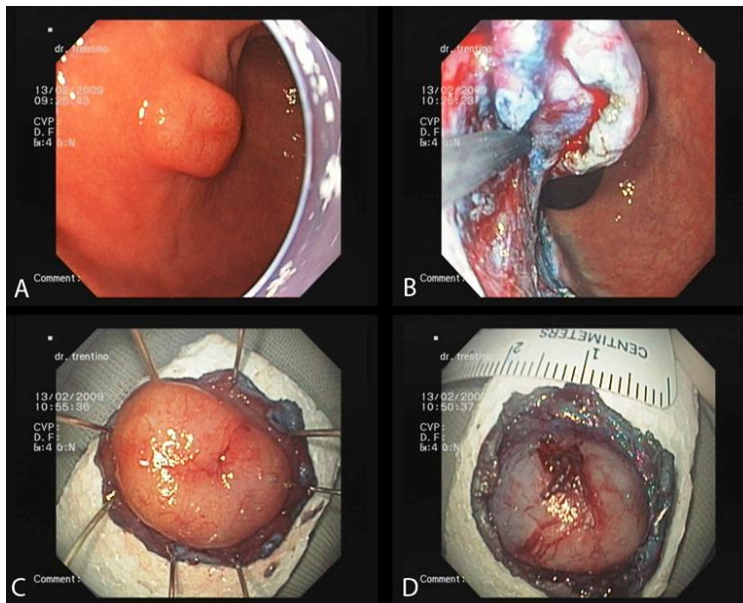
1. un'iperplasia recidiva a multiple EMR con sospetto di progressione neoplastica in un caso di polipo gigante (50mm) iperplastico dell'antro gastrico (Figura 8).





**Figura 8. Polipo gigante iperplastico recidivo dell'antro gastrico.**

2) un nodulo solitario dell'antro gastrico, recidiva locale di linfoma a cellule mantellari già' sottoposto a ripetuti cicli di chemioterapia (CHT) e trapianto di midollo osseo senza successo. Nessun altro trattamento era stato proposto per trattare questa lesione (Figura 9).



**Figura 9. Linfoma a cellule mantellari dell'antro gastrico recidivo a CHT e trapianto di midollo osseo.**

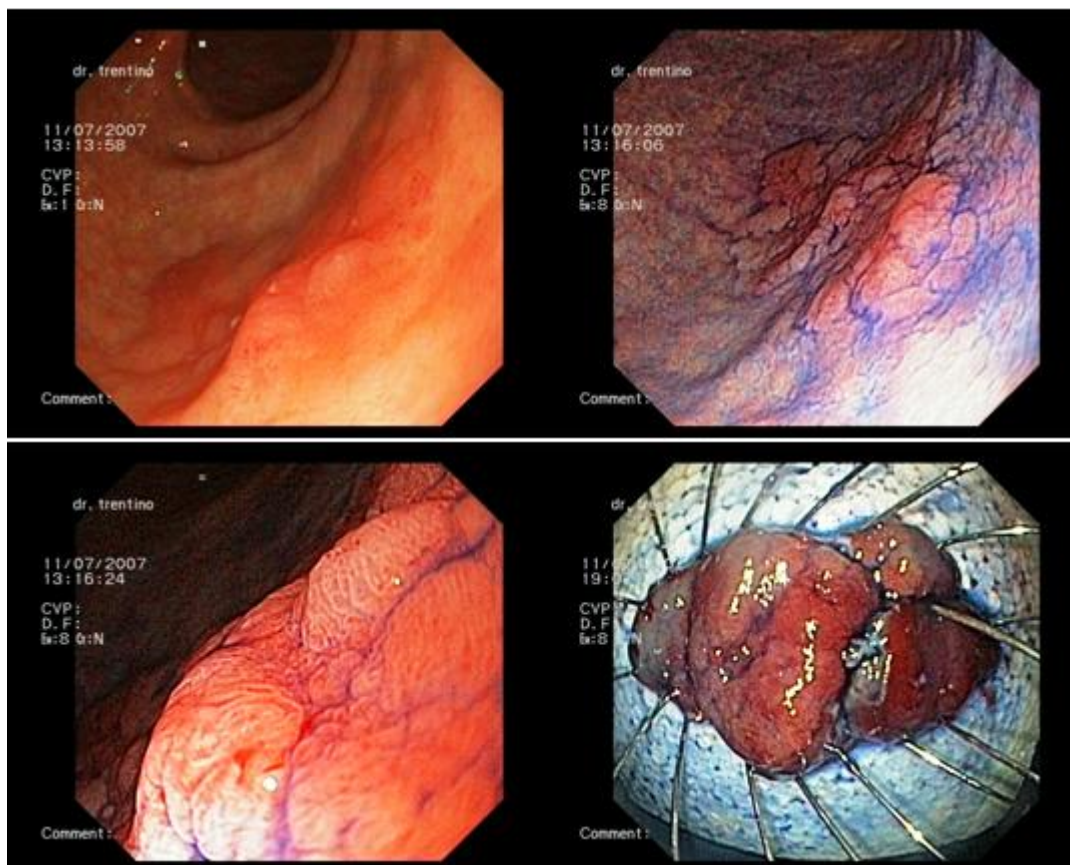
I criteri di inclusion specifici per sede sono riassunti nella Tabella 4.

## DEFINIZIONI

Si definisce “en bloc” una resezione in unico pezzo senza frammenti (Figura 5), “piecemeal” una resezione in piu’ pezzi (Figura 10).

Una resezione “completa” e’ una resezione con margini laterali e verticali negativi per neoplasia all’istologia (R0); se nel FU si verifica recidiva la resezione diventa incompleta (R1).

Il tempo operatorio e’ il tempo impiegato dalla marcatura alla completa resezione della lesione.



**Figura 10. A. EGC 0IIa+0IIc dell’antro. B. Colorazione vitale con indaco-carminio 0.2%. C. Magnificazione d’immagine con con reperto di pits irregolari ed architettura ghiandolare sovvertita. D. Fissazione del pezzo dopo resezione endoscopica.**

## VALUTAZIONE PRE-OPERATORIA

La valutazione comprendeva un esame endoscopico diagnostic di ispezione accurata con magnificazione d'immagine (110-150x) e colorazione vitale con soluzioni allo 0.2% di indaco-carminio o 2.5% di Lugol, oppure con NBI.

L'esame istologico confermava il tipo di lesione come displasia a basso o alto grado.

L'ecoendoscopia non era disponibile nel nostro ospedale, e fu eseguita in altri centri se sussisteva il dubbio di infiltrazione profonda della lesione insieme a una TC.

## DESCRIZIONE DELLA PROCEDURA

Tutti i pazienti presentavano al momento della procedura un'adeguata toilette intestinale, effettuata con digiuno da 12 ore, per le localizzazioni al tratto superiore, con quattro litri di soluzione per preparazione intestinale di elettroliti e macrogol per quelle del colon.

Una dose di scopolamina butilbromuro (10 mg) è stata somministrata e.v. prima e durante la procedura, se non sussistevano controindicazioni al suo impiego. Tutte le ESD sono state eseguite in sala operatoria in anestesia con propofol e fentanyl per il controllo del dolore intra- e post-operatorio. L'equipe chirurgica del Prof Paolo Negro e del Prof Francesco Gossetti era pronta ad intervenire chirurgicamente in ogni momento in caso di complicanze maggiori non gestibili endoscopicamente.

Le procedure sull'esofago e sullo stomaco sono state eseguite con un gastroscopio a magnificazione d'immagine fino a 115x (Olympus GIF-Q160Z), previa colorazione vitale con coloranti specifici (soluzioni di ac. acetico 2.5% e blu di metilene 0.5% per l'esofago, indaco-carminio 0.2% per stomaco e colon). Quelle sul colon con un colonscopio a magnificazione d'immagine fino a 150x (Olympus CF-Q160Z).

Su tutte le lesioni individuate è stata effettuata la colorazione vitale e la magnificazione di immagine. Le dimensioni delle lesioni individuate sono state calcolate con una pinza da biopsia aperta (7 mm) e riconfermate istologicamente dopo la resezione endoscopica.

La diagnosi istologica è stata effettuata secondo i criteri della classificazione di Vienna (tab. 2).

La ESD è stata eseguita previa colorazione vitale con indaco-carminio 0.2% per stabilire con precisione i limiti della lesione, marcatura periferica con “hook knife” e infiltrazione sottomucosa per sollevare la mucosa dagli strati sottostanti. In seguito all’apertura di un accesso alla sottomucosa, si è eseguito un taglio circonferenziale della mucosa intorno alla lesione con It-knife e poi la dissezione del tessuto connettivo della sottomucosa al di sotto di essa fino alla sua completa rimozione “en bloc”. Quando non è stato possibile eseguire una rimozione “en bloc”, si è attuata una mucosectomia “piecemeal” con l’ausilio di It-knife, pre-cut e ansa diatermica (muco-sottomucosectomia).

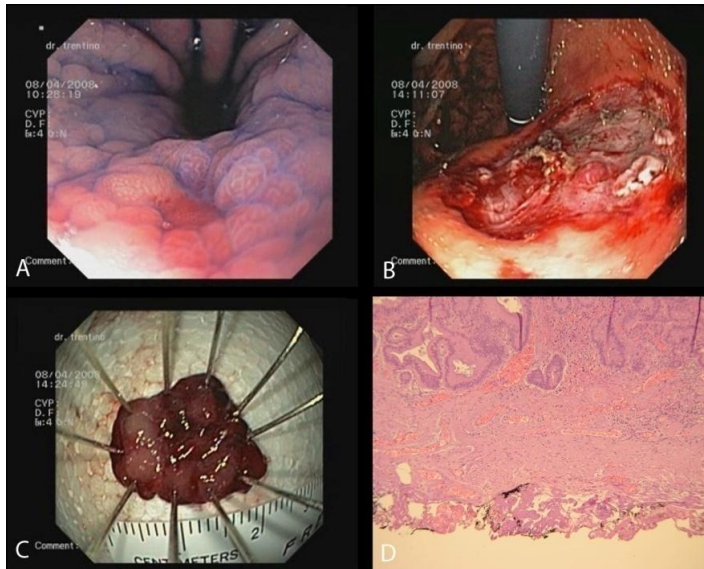
Il set-up dell’unità elettro-chirurgica ad alta frequenza (Olympus PSD-60 Endoplasma) è mostrato nella Tabella 5.

**Tabella 5. Tabella 5. Set-up dell'unità elettro-chirurgica.**

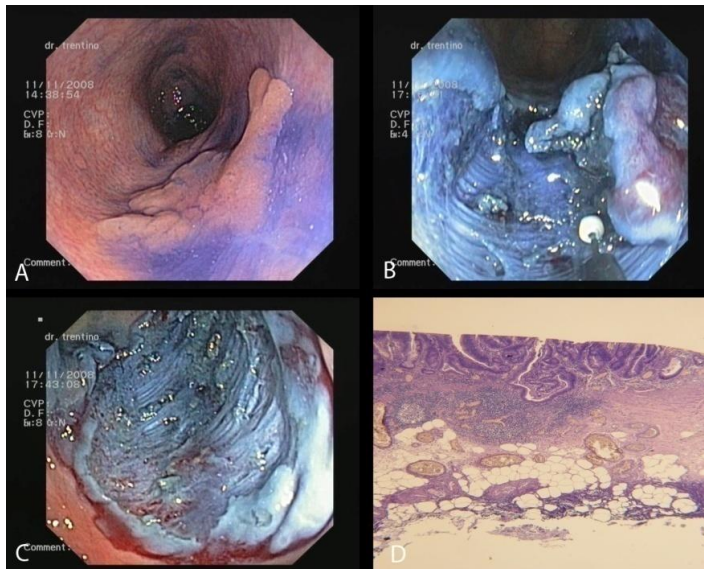
Procedura	Dispositivo	Taglio e dissezione			Coagulazione	
		Modo	Effetto	Output (W)	Modo	Output (W)
Marcatura	Pre-cut				Forced	20
	Hook knife				Soft	40
	Flex knife	Endocut	3	80	Soft	50
Incisione	Pre-cut	Endocut	3	80		
Taglio circonferenziale	It-knife	Endocut	3	80-120		
	Pre-cut	Endocut	3	80-120		
	Flex knife	Endocut	3	120		
	Hook knife	Endocut	2	80		
Dissezione sm	It-knife	Endocut	3	80	Forced	50
	Pre-cut	Endocut	3	80	Forced	25-50
	Hook knife				Forced	60
	Flex knife				Forced	40-60
Emostasi	It-knife				Forced	50
	Pre-cut				Forced	50
	Hook knife				Spray	60
	Flex knife				Forced	40
	APC				Spray	40
	Pinze monopolari				Soft	80
	Pinze bipolari				Bipolare	30

Gli steps principali della ESD in due dei casi trattati in questa esperienza sono riassunti visivamente in Figura 11e Figura 12.





**Figura 11. (a) Early gastric cancer (0-IIa+IIc type, 15mm) del fondo, lungo la piccola curvatura al di sotto del cardia, dopo colorazione con indaco-carminio. (b) Ulcera residua dopo ESD. (c) Lesione escissa en bloc e fissata orientata su polistirolo per esame istologico. (d) ADC ben differenziato (G1) intramucoso di tipo intestinale, margini verticali liberi da infiltrazione (H&E, 20x).**

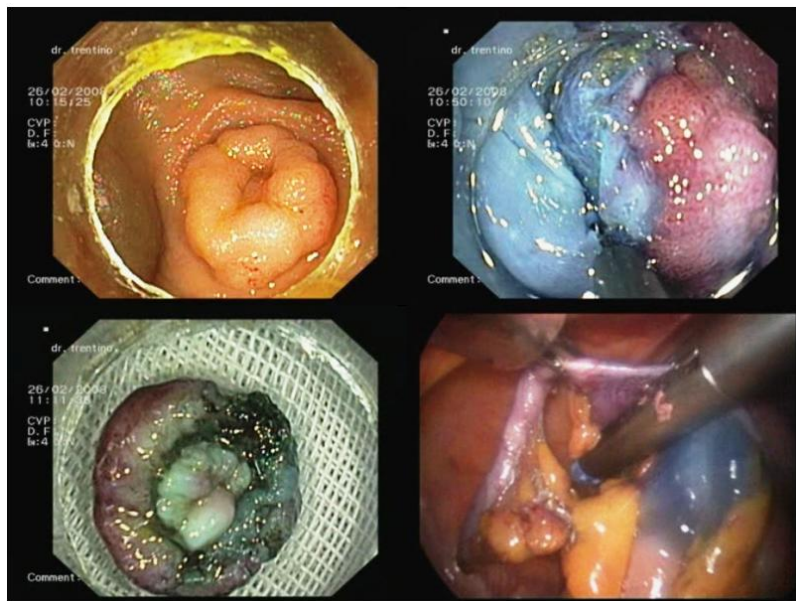


**Figura 12. a) Laterally spreading tumour (non-granular type, 40mm) del sigma. (b) ESD della lamina sottomucosa con It-knife. (c) Resezione En bloc della lesione con ulcera sottomucosa residua ed esposizione di fibre muscolari (d) ADC ben differenziato (G1). La lesione e' in gran parte intramucosa con focale infiltrazione della muscularis mucosae (H&E, 10x).**

## RISULTATI

Tutte le procedure sono state portate a compimento con i risultati di seguito descritti.

Il tempo operatorio mediano e' stato di 120 minuti. La degenza mediana dei pazienti e' stata di 3 giorni. Una resezione completa (R0) e' stata ottenuta in 23 su 26 casi (88%). Una resezione incompleta (R1) in 3 casi; di questi, in un caso, quello del polipo dell'orifizio appendicolare, un'appendicectomia laparoscopica e' stata necessaria per estensione al corpo appendicolare del polipo stesso rendendo quindi tecnicamente impossibile una resezione endoscopica R0 (Figura 13).



**Figura 13. Polipo del fondo cecale, dissecato con ESD fino al collo dell'orifizio appendicolare. Dopo la dissezione, il polipo rivelava infiltrazione al corpo appendicolare. L'appendicetomia laparoscopica e' stata quindi necessaria per asportare radicalmente il polipo.**

L'asportazione mediante ESD en bloc e' stata eseguita con successo in 23 casi su 26 (88%). In 3 casi, la ESD e' stata convertita in resezione piecemeal con ansa diatermica per l'insorgenza di complicanze. E' interessante notare che in tutti i casi asportati en bloc con ESD la resezione e' stata completa, mentre in quelli asportati in piu' pezzi (piecemeal) la resezione si e' poi rivelata

incompleta. Inoltre, i casi asportati con tecnica piecemeal sono stati tra i primi casi di questa esperienza, quando la confidenza degli operatori (S.C., P.T.) con la tecnica di dissezione era ancora *in fieri*.

Il follow-up mediano e' stato di 20 mesi. In 2 casi c'e' stata recidiva; in un caso, si e' trattato di un LST del colon sinistro asportato con tecnica peacemeal. L'altro, e' stato il caso di un polipo gigante dell'antro gastrico, gia' recidivo a ripetute EMR, con diagnosi istologica di polipo iperplastico.

Alla diagnosi istologica sul pezzo, in 4 casi l'esame istologico ha rivelato un up-staging rispetto alle biopsie iniziali.



<b>N</b>	<b>Istologia</b>	<b>Sede</b>	<b>Tipo Resezione</b>	<b>Complicanze</b>	<b>Terapia complicanze</b>	<b>Istopatologia</b>	<b>Recidiva</b>
1	HGD	colon	R1 pml	perf, sang	endo	HGD	si
2	HGD	colon	R0 pml			HGD	
3	HGD	ceco	R0 enb+lap	perf	endo, lap	HGD	
4	HGD	retto	R0 enb			HGD	
5	HGD	fondo	R0 enb	sang	endo	pT1 G1	
6	LGD	colon	R0 enb			LGD	
7	LGD	ceco	R0 enb			LGD	
8	Iperpl	antro	R1 enb	sang	endo	Iperpl	si
9	HGD	colon	R0 enb			pTis G1	
10	HGD	esofago	R0 enb			pT1 G2	
11	LGD	colon	R0 enb	perf	endo, puntura	LGD	
12	HGD	esofago	R0 enb			LGD	
13	MCL	antro	R0 enb			MCL	
14	LGD	colon	R0 enb			LGD	
15	LGD	retto	R0 enb			LGD	
16	HGD	esofago	R0 enb	substen	endo	HGD	
17	LGD	duodeno	R0 enb			LGD	
18	LGD	colon	R0 enb			HGD	
19	LGD	colon	R0 enb	perf	endo	LGD	
20	LGD	colon	R0 enb			LGD	
21	LGD	colon	R0 enb	perf	endo	LGD	
22	LGD	duodeno	R0 enb			LGD	
23	LGD	colon	R0 enb			LGD	
24	LGD	colon	R0 enb	perf	endo	LGD	
25	LGD	colon	R0 enb			LGD	
26	LGD	retto	R0 enb			LGD	

LGD, low grade dysplasia; HGD, high grade dysplasia; enb, en bloc; lap, laparoscopic; sang, sanguinamento; perf, perforazione; iperpl, iperplasia.

Tra le complicanze, il sanguinamento si è verificato in 2 casi (rispettivamente fondo e antro gastrico) come complicanza intraprocedurale ed è stato arrestato tempestivamente con It-knife o con Coagrasper. In 1 caso è comparso tardivamente, dopo 7 gg (colon sinistro), ma è stato trattato efficacemente con solo terapia medica.

Una perforazione è avvenuta in 6 casi (23%), tutti nel colon. In tutti i casi la perforazione è stata riconosciuta immediatamente e chiusa con endoclips. In un caso (colon destro), una puntura decompressiva eco-guidata è stata necessaria per evacuare lo pneumoperitoneo formatosi.

## DISCUSSIONE

Rispetto alla EMR, la tecnica della ESD ha mostrato un aumento del tasso di resezione en bloc con un conseguente maggiore accuratezza della diagnosi istologica a un minor tasso di recidive [89-90].

Pochi studi sull'impiego di questa tecnica sono stati pubblicati nei Paesi occidentali a causa della apparente minore incidenza di EGICs rispetto a quelli Asiatici. Inoltre, la tecnica della ESD non è ancora così popolare in Occidente perché è una procedura lunga, che richiede un'elevata competenza in endoscopia operativa e presenta un'alto tasso di complicanze [13, 91].

Gli esperti autori Giapponesi raccomandano di eseguire la ESD prima su lesioni gastriche, perché sono tecnicamente più facili da rimuovere e presentano meno complicanze rispetto a quelle esofagee e coliche. [13, 89]. Tuttavia, nel nostro studio è stato deciso di ammettere in modo non selettivo tutti i casi riferiti al nostro Dipartimento.

Questo programma è stato attuato in cooperazione con l'equipe chirurgica del Prof. Negro. Questo aveva lo scopo di valutare la fattibilità e i risultati dell'impiego di questa tecnica come alternativa al trattamento endoscopico con EMR o a quello chirurgico.

Il nostro ospedale serve una popolazione di circa 1.000.000 di abitanti e annovera un numero complessivo di circa 1.300 letti. L'Unità di endoscopia diagnostica e operativa, diretta dal Prof. Paolo Trentino, è un centro di riferimento terziario per endoscopia interventistica (EMR, ERCP) in tutto il centro Italia ed esegue circa 5000 procedure endoscopiche all'anno.

Il Dr Sergio Coda (S.C.) ha ricevuto un full-time training di 6 anni in endoscopia digestiva come specializzando in Chirurgia Generale presso l'unità operativa del Prof. Trentino.

S.C. ha eseguito un training avanzato di 3 mesi continuativi presso il National Cancer Center Hospital (NCCH) di Tokyo nel 2007, poco prima dell'inizio del Dottorato.

Il training fu realizzato come segue:

- il primo mese osservò almeno 3 procedure complete a he observed at least 3 (fino a 5) procedure complete eseguite dal Dr. Takuji Gotoda e dai suoi collaboratori.
- Durante il primo e per tutto il secondo mese, fu addestrato ad eseguire la ESD su stomaci isolati di maiale, eseguendo un minimo di 3 procedure a settimana.
- Il terzo mese, sotto stretta supervisione del Dr Gotoda eseguì una ESD in 3 pazienti Giapponesi con EGC. Durante tutto il periodo, egli seguì il team in tutte le attività cliniche, inclusi i turni di guardia e le reperibilità diurno-notturne. Egli partecipò inoltre a meeting multidisciplinari settimanali, congressi nazionali ed internazionali e numerose "ESD live demonstrations" in tutto il Giappone.

Il Prof. Paolo Trentino (P.T.) ha 27 anni di esperienza in endoscopia terapeutica ed endoscopia d'urgenza. Egli ha osservato almeno 30 diversi video di ESD eseguite dal Dr Gotoda e colleghi

Inoltre, ogni ESD è stata pianificata in sala operatoria con copertura costante del team chirurgico pronto ad intervenire repentinamente in caso di complicanze non gestibili endoscopicamente.

Nessuna delle procedure e' stata eseguita da operatori giapponesi. Tutte le procedure sono state realizzate dal Dr Sergio Coda coadiuvato dal Prof. Paolo Trentino.

Tutto questo e' stato considerato sufficiente per costruire un volume significativo di casi per cominciare ad eseguire le ESD e rimanere competenti nel tempo.

Ishihara ha dimostrato che per lesioni piu' piccole di 20 mm, la ESD favorisce una resezione en bloc e curativa senza recidive, mentre con la tecnica di EMR piecemeal il tasso di recidive si aggira intorno al 15.4%. In contrasto, per lesioni piu' piccole di 20 mm, non c'e' una differenza significativa tra i due trattamenti in termini di rischio di recidiva [21].

L'EGC e' la piu' accettata indicazione per ESD al mondo. Inizialmente, gli autori Giapponesi si limitarono a trattare esclusivamente lesioni differenziate fino a 20 mm di diametro. In seguito, Gotoda et al. hanno proposto un allargamento delle indicazioni ma il ruolo della ESD in lesioni indifferenziate rimane ancora controverso. Nei Paesi Occidentali, esiste solo un numero limitato di esperienze pubblicate di recente con risultati incoraggianti [92-93].

In letteratura, la ESD per lesioni coliche e' consierata la modalita' piu' complessa e pochissimi lavori sono stati pubblicati perfino nei Paesi Asiatici [70, 91, 94]. La ESD per il colon e' ancora sotto dibattito in Giappone e non e' stato ancora accettato come trattamento alternativo. Se sara' accettato, la ESD potra' essere attuata in numerosi casi nei Paesi Occidentali, dove l'incidenza di EGICs e' certamente superiore per le lesioni coliche.

Non sono stati pubblicati ancora casi di cancri mucosi con malattia metastatica. In contrasto, il carcinoma sottomucoso mostra un rischio di metastasi linfonodali del 10-20%.

La EMR e' ampiamente accettata come trattamento per lesioni fino a 20 mm di diametro, ma piecemeal resection espone a un rischio significativo di recidiva. I LST sono spesso lesioni piu' grandi di 20 mm, e il tipo misto Granulare-Nodulare e quello Non-Granulare presentano alti tassi di carcinoma e invasivita'.

Al momento, e' stato proposto un allargamento delle indicazioni per le ESD coloretali ma questo e' ancora sotto esame [95]. Per il nostro studio, ci siamo attenuti alle indicazioni moderate proposte da Hurlstone, siccome questo rappresenta soltanto uno studio di fattibilita' [96].

In generale, nella nostra serie, abbiamo avuto un soddisfacente numero di resezioni complete ed en bloc.

Il tasso di perforazioni normalmente si aggira intorno all'1-10%, e l'incidenza si riduce con l'aumentare del numero di casi [70, 91, 94, 96]. Di recente, una non significativa ma efficace riduzione del tasso di perforazioni e' stata ottenuta con l'impiego di una combinazione di 2 diversi accessori, bipolar needle knife (B-knife) and It-knife, in una serie di 200 ESD del colon-retto [70].

C'e' stato un tasso relativamente alto di perforazioni (23%) nella nostra serie colica, probabilmente a causa della iniziale esperienza e dei casi non selezionati. Tuttavia, non e' stato richiesto alcun intervento chirurgico per questi casi e solo in un caso c'e' stato un prolungamento della degenza a 7 giorni con l'intento di attendere che lo pneumoperitoneo formatosi si riassorbisse spontaneamente, ma al settimo giorno e' stata infine eseguita una puntura decompressiva eco-guidata. In accordo con le linee guida Gaipponesi, e' percio' consigliabile eseguire una immediata decompressione post-ESD con accorciamento dei tempi di degenza [97].

Dal 10 al 12 Giugno 2010, e' stato organizzato un meeting internazionale con il National Cancer Center di Tokyo e l'Academic Medical Center di Amsterdam e una "ESD live demonstration" presso il nostro Dipartimento (Figura 14) dove oltre agli autori di questo studio, si sono esibiti anche 2 colleghi Giapponesi e una collega Olandese. Le 3 ESD (2 sul retto, una sullo stomaco) eseguite in questa dimostrazione live non sono state annoverate ai casi di questo studio.



Figura 14. ESD live demonstration presso il Dipartimento "Paride Stefanini".

## CONCLUSIONI

Per tutti i tumori gastrointestinali, la prognosi è fortemente correlata allo stadio della malattia alla diagnosi.

La diagnosi precoce è legata ad efficaci metodi di screening. La colorazione vitale e l'endoscopia con magnificazione d'immagine sono strumenti utili per diagnosticare lesioni premaligne e tumori precoci. Con la scoperta di queste lesioni, la dissezione endoscopica della sottomucosa, se eseguita con corrette indicazioni e competenza, dovrebbe essere considerata come modalità di trattamento elettivo evitando la chirurgia con i suoi relativamente alti tassi di mortalità e morbidità.

Nella nostra esperienza preliminare, in casi selezionati, la ESD è risultata efficace nel rimuovere completamente i tumori precoci nell'88% dei casi, con un'incidenza di maggiori complicanze del 23%, tutte gestite endoscopicamente senza necessità di intervento chirurgico.

La ESD resta tuttavia una metodica complessa, presenta una curva di apprendimento superiore ad 1 anno e necessita di grande esperienza e abilità nel prevenire delle complicanze. Infatti, migliori risultati si sono ottenuti su lesioni piccole in diametro e localizzate in sedi tecnicamente più semplici (parete anteriore dell'antro, porzione inferiore del corpo versante piccola curvatura, retto).

Siccome la Nostra esperienza, come quella riportata in letteratura negli altri paesi occidentali, è ancora limitata, si devono migliorare ulteriormente le capacità tecniche, gli accessori, e incentivare maggiormente la cooperazione con i nostri esperti colleghi giapponesi.

L'esperienza oggetto di questo studio è in corso di pubblicazione su Gastric Cancer, la rivista ufficiale congiunta dell'Associazione Internazionale sul Cancro Gastrico e di quella Giapponese [98].

Inoltre, I progressi dello studio sono stati presentati per 2 anni consecutivi alle United European Gastroenterology Weeks (UEGW) di Vienna 2008 e Londra 2009 [99-100].

Questo studio e' una delle prime esperienze pilota in Italia e in Europa sull'impiego di questa tecnica. Un'estensione multicentrica in Italia e all'estero con l'inserimento di un gruppo di controllo, sarebbe auspicabile per contribuire a validare la metodica sia a livello nazionale che europeo.



## LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

ADC	Adenocarcinoma
AFI	Autofluorescence Imaging
APC	Argon Plasma Coagulation
EGC	Early Gastric Cancer
EMR	Endoscopic Mucosal Resection
ESD	Endoscopic Submucosal Dissection
EUS	Endoscopic Ultrasound
LST	Laterally Spreading Tumor
NBI	Narrow Band Imaging
SCC	Squamous Cell Carcinoma

## BIBLIOGRAFIA

1. J. C. Hawksley, and G. H. Cooray, "Observations on fragments of gastric mucous membrane found in aspirated resting gastric juice," *J Pathol Bacteriol* **60**, 333-336 (1948).
2. B. I. Hirschowitz, "A Fibre Optic Flexible Cesophagoscope," *Lancet* **2**, 388 (1963).
3. T. Kurokawa, Takagi, K., "Direct-vision biopsy method by fiberscope.," *Jpn J Gastroenterol Clin*, 927-931 (1964).
4. P. Deyhle, Largiader, F., Jenny, S., Fumagalli, I., "A method for endoscopic electroresection of sessile colonic polyps.," *Endoscopy* **5**, 38-40 (1973).
5. M. Hirao, K. Masuda, T. Asanuma, H. Naka, K. Noda, K. Matsuura, O. Yamaguchi, and N. Ueda, "Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine," *Gastrointest Endosc* **34**, 264-269 (1988).
6. M. Tada, Murata, M., Murakami, F., et al., "Development of the strip-off biopsy," *Gastroenterol Endosc* **26**, 833-839 (1984).
7. H. Inoue, K. Takeshita, H. Hori, Y. Muraoka, H. Yoneshima, and M. Endo, "Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions," *Gastrointest Endosc* **39**, 58-62 (1993).
8. M. Akiyama, M. Ota, H. Nakajima, K. Yamagata, and A. Munakata, "Endoscopic mucosal resection of gastric neoplasms using a ligating device," *Gastrointest Endosc* **45**, 182-186 (1997).
9. K. Hosokawa, and S. Yoshida, "[Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer]," *Gan To Kagaku Ryoho* **25**, 476-483 (1998).
10. T. Gotoda, H. Kondo, H. Ono, Y. Saito, H. Yamaguchi, D. Saito, and T. Yokota, "A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases," *Gastrointest Endosc* **50**, 560-563 (1999).
11. M. Fujishiro, N. Yahagi, M. Nakamura, N. Kakushima, S. Kodashima, S. Ono, K. Kobayashi, T. Hashimoto, N. Yamamichi, A. Tateishi, Y. Shimizu, M. Oka, K. Ogura, T. Kawabe, M. Ichinose, and M. Omata, "Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar," *Gastrointest Endosc* **63**, 243-249 (2006).
12. T. Gotoda, "A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer," *Clin Gastroenterol Hepatol* **3**, S71-73 (2005).

13. T. Gotoda, "Endoscopic resection of early gastric cancer," *Gastric Cancer* **10**, 1-11 (2007).
14. F. Kamangar, G. M. Dores, and W. F. Anderson, "Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world," *J Clin Oncol* **24**, 2137-2150 (2006).
15. R. Lambert, H. Saito, and Y. Saito, "High-resolution endoscopy and early gastrointestinal cancer...dawn in the East," *Endoscopy* **39**, 232-237 (2007).
16. A. Japanese Gastric Cancer, "Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition," *Gastric Cancer* **1**, 10-24 (1998).
17. G. Endoscopic Classification Review, "Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract," *Endoscopy* **37**, 570,578 (2005).
18. M. Stolte, "The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages," *Virchows Arch* **442**, 99-106 (2003).
19. M. Watanabe, Komukai, S., Ajioka, Y., Nisikura, K., Hashidate, H., Kijima, H., "Histopathology of m3 and sm1 invasive squamous cell carcinoma of the esophagus with special reference to endoscopic resection. ," *Stomach and Intestine* **33**, 985-992 (1998).
20. H. Kashimura, Y. Ajioka, H. Watanabe, K. Nishikura, T. Iiri, and H. Asakura, "Risk factors for nodal micrometastasis of submucosal gastric carcinoma: assessment of indications for endoscopic treatment," *Gastric Cancer* **2**, 33-39 (1999).
21. H. J. Stein, M. Feith, J. Mueller, M. Werner, and J. R. Siewert, "Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus," *Ann Surg* **232**, 733-742 (2000).
22. J. Yokoyama, Ajioka, Y., Watanabe, H., et al., "Lymph node metastatic and micrometastasis of submucosal invasive colorectal carcinoma: An indicator of the curative potential of endoscopic treatment.," *Acta Med Biol* **50**, 1-8 (2002).
23. M. Conio, T. Ponchon, S. Bianchi, and R. Filiberti, "Endoscopic mucosal resection," *Am J Gastroenterol* **101**, 653-663 (2006).
24. S. Coda, I. Oda, T. Gotoda, and Y. Saito, "EMR and ESD for Early Gastrointestinal Cancers," in *Endoscopic Mucosal Resection*, M. Conio, Siersema, P.D., Repici, A., Ponchon, T., ed. (Blackwell Publishing, Oxford, 2008), pp. 185-196.
25. K. Taku, Y. Sano, K.-I. Fu, Y. Saito, T. Matsuda, T. Uraoka, T. Yoshino, Y. Yamaguchi, M. Fujita, S. Hattori, T. Ishikawa, D. Saito, T. Fujii, E. Kaneko, and S. Yoshida, "Iatrogenic perforation

associated with therapeutic colonoscopy: A multicenter study in Japan," *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **22**, 1409-1414 (2007).

26. S. Coda, I. Oda, T. Gotoda, C. Yokoi, T. Kikuchi, and H. Ono, "Risk factors for cardiac and pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection, and efficacy of endoscopic balloon dilation treatment," *Endoscopy* **41**, 421-426 (2009).

27. S. Coda, I. Oda, and T. Gotoda, "Treatment strategy for early gastric cancer with the risk of pyloric stenosis after endoscopic resection Reply," *Endoscopy* **41**, 1102-1103 (2009).

28. S. Coda, S. Y. Lee, and T. Gotoda, "Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection as Treatments for Early Gastrointestinal Cancers in Western Countries," *Gut Liver* **1**, 12-21 (2007).

29. P. Pesko, S. Rakic, M. Milicevic, P. Bulajic, and Z. Gerzic, "Prevalence and clinicopathologic features of multiple squamous cell carcinoma of the esophagus," *Cancer* **73**, 2687-2690 (1994).

30. J. S. f. E. Disease, "Guidelines for the clinical and pathologic studies for carcinoma of the esophagus.," *Jpn J Surg* **6**, 79-86 (1976).

31. F. Takeshita, S. Iyama, Y. Ayukawa, T. Suetsugu, and M. Oishi, "Abscess formation around a hydroxyapatite-coated implant placed into the extraction socket with autogenous bone graft. A histological study using light microscopy, image processing, and confocal laser scanning microscopy," *J Periodontol* **68**, 299-305 (1997).

32. H. Inoue, "Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric mucosal cancers," *Can J Gastroenterol* **12**, 355-359 (1998).

33. K. Higuchi, S. Tanabe, W. Koizumi, T. Sasaki, K. Nakatani, K. Saigenji, N. Kobayashi, and H. Mitomi, "Expansion of the indications for endoscopic mucosal resection in patients with superficial esophageal carcinoma," *Endoscopy* **39**, 36-40 (2007).

34. Y. Tajima, Y. Nakanishi, A. Ochiai, Y. Tachimori, H. Kato, H. Watanabe, H. Yamaguchi, K. Yoshimura, M. Kusano, and T. Shimoda, "Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors," *Cancer* **88**, 1285-1293 (2000).

35. H. Narahara, H. Iishi, M. Tatsuta, N. Uedo, N. Sakai, H. Yano, and T. Otani, "Effectiveness of endoscopic mucosal resection with submucosal saline injection technique for superficial squamous carcinomas of the esophagus," *Gastrointest Endosc* **52**, 730-734 (2000).

36. K. Araki, S. Ohno, A. Egashira, H. Saeki, H. Kawaguchi, and K. Sugimachi, "Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis," *Cancer* **94**, 570-575 (2002).
37. Y. Shimizu, H. Tsukagoshi, M. Fujita, M. Hosokawa, M. Kato, and M. Asaka, "Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper," *Gastrointest Endosc* **56**, 387-390 (2002).
38. C. Katada, M. Muto, T. Manabe, N. Boku, A. Ohtsu, and S. Yoshida, "Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions," *Gastrointest Endosc* **57**, 165-169 (2003).
39. O. Pech, A. May, L. Gossner, T. Rabenstein, H. Manner, J. Huijsmans, M. Vieth, M. Stolte, M. Berres, and C. Ell, "Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia," *Endoscopy* **39**, 30-35 (2007).
40. M. Kodama, and T. Kakegawa, "Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan," *Surgery* **123**, 432-439 (1998).
41. A. May, L. Gossner, O. Pech, A. Fritz, E. Gunter, G. Mayer, H. Muller, G. Seitz, M. Vieth, M. Stolte, and C. Ell, "Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute-phase and intermediate results of a new treatment approach," *Eur J Gastroenterol Hepatol* **14**, 1085-1091 (2002).
42. N. S. Buttar, K. K. Wang, L. S. Lutzke, K. K. Krishnadath, and M. A. Anderson, "Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus," *Gastrointest Endosc* **54**, 682-688 (2001).
43. S. Seewald, T. Akaraviputh, U. Seitz, B. Brand, S. Groth, G. Mendoza, X. He, F. Thonke, M. Stolte, S. Schroeder, and N. Soehendra, "Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma," *Gastrointest Endosc* **57**, 854-859 (2003).
44. M. Giovannini, E. Bories, C. Pesenti, V. Moutardier, G. Monges, C. Danisi, B. Lelong, and J. R. Delpero, "Circumferential endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus with high-grade intraepithelial neoplasia or mucosal cancer. Preliminary results in 21 patients," *Endoscopy* **36**, 782-787 (2004).
45. C. J. Buskens, M. Westerterp, S. M. Lagarde, J. J. Bergman, F. J. ten Kate, and J. J. van Lanschot, "Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia

and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features," *Gastrointest Endosc* **60**, 703-710 (2004).

46. P. K. Nijhawan, and K. K. Wang, "Endoscopic mucosal resection for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high-grade dysplasia within Barrett's esophagus," *Gastrointest Endosc* **52**, 328-332 (2000).

47. C. Ell, A. May, O. Pech, L. Gossner, E. Guenter, A. Behrens, L. Nachbar, J. Huijsmans, M. Vieth, and M. Stolte, "Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer)," *Gastrointest Endosc* **65**, 3-10 (2007).

48. T. Kojima, A. Parra-Blanco, H. Takahashi, and R. Fujita, "Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature," *Gastrointest Endosc* **48**, 550-554; discussion 554-555 (1998).

49. H. Ono, H. Kondo, T. Gotoda, K. Shirao, H. Yamaguchi, D. Saito, K. Hosokawa, T. Shimoda, and S. Yoshida, "Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer," *Gut* **48**, 225-229 (2001).

50. H. Ono, "Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer," *Chin J Dig Dis* **6**, 119-121 (2005).

51. H. Ono, "Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes," *Eur J Gastroenterol Hepatol* **18**, 863-866 (2006).

52. M. Fujishiro, "Endoscopic submucosal dissection for stomach neoplasms," *World J Gastroenterol* **12**, 5108-5112 (2006).

53. T. Gotoda, H. Yamamoto, and R. M. Soetikno, "Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer," *J Gastroenterol* **41**, 929-942 (2006).

54. R. Soetikno, T. Kaltenbach, R. Yeh, and T. Gotoda, "Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract," *J Clin Oncol* **23**, 4490-4498 (2005).

55. C. Yokoi, T. Gotoda, H. Hamanaka, and I. Oda, "Endoscopic submucosal dissection allows curative resection of locally recurrent early gastric cancer after prior endoscopic mucosal resection," *Gastrointest Endosc* **64**, 212-218 (2006).

56. T. Gotoda, "Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective," *Curr Opin Gastroenterol* **22**, 561-569 (2006).

57. N. Abe, T. Watanabe, K. Suzuki, H. Machida, H. Toda, Y. Nakaya, T. Masaki, T. Mori, M. Sugiyama, and Y. Atomi, "Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer," *Am J Surg* **183**, 168-172 (2002).

58. Y. Amano, S. Ishihara, K. Amano, K. Hirakawa, K. Adachi, R. Fukuda, M. Watanabe, S. Fukumoto, H. Fujishiro, and T. Imaoka, "An assessment of local curability of endoscopic surgery in early gastric cancer without satisfaction of current therapeutic indications," *Endoscopy* **30**, 548-552 (1998).
59. H. Makuuchi, Y. Kise, H. Shimada, O. Chino, and H. Tanaka, "Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer," *Seminars in Surgical Oncology* **17**, 108-116 (1999).
60. T. Gotoda, A. Yanagisawa, M. Sasako, H. Ono, Y. Nakanishi, T. Shimoda, and Y. Kato, "Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers," *Gastric Cancer* **3**, 219-225 (2000).
61. I. Oda, D. Saito, M. Tada, H. Iishi, S. Tanabe, T. Oyama, T. Doi, Y. Otani, J. Fujisaki, Y. Ajioka, T. Hamada, H. Inoue, T. Gotoda, and S. Yoshida, "A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer," *Gastric Cancer* **9**, 262-270 (2006).
62. H. Neuhaus, G. Costamagna, J. Deviere, P. Fockens, T. Ponchon, and T. Rosch, "Endoscopic submucosal dissection (ESD) of early neoplastic gastric lesions using a new double-channel endoscope (the "R-scope")," *Endoscopy* **38**, 1016-1023 (2006).
63. S. Obata, M. Suenaga, K. Araki, Y. Fujioka, K. Kimura, K. Maeda, K. Miura, and J. Mizutani, "Use of strip biopsy in a case of early duodenal cancer," *Endoscopy* **24**, 232-234 (1992).
64. N. A. Ahmad, M. L. Kochman, W. B. Long, E. E. Furth, and G. G. Ginsberg, "Efficacy, safety, and clinical outcomes of endoscopic mucosal resection: a study of 101 cases," *Gastrointest Endosc* **55**, 390-396 (2002).
65. S. Oka, S. Tanaka, S. Nagata, T. Hiyama, M. Ito, Y. Kitadai, M. Yoshihara, K. Haruma, and K. Chayama, "Clinicopathologic features and endoscopic resection of early primary nonampullary duodenal carcinoma," *J Clin Gastroenterol* **37**, 381-386 (2003).
66. S. Y. Lee, Jang, K.T., Lee, K.T. et al., "Can endoscopic resection be applied for early stage ampulla of Vater cancer?," *Gastrointest Endosc* **63**, 783-788 (2003).
67. S. Kudo, Y. Tamegai, H. Yamano, Y. Imai, E. Kogure, and H. Kashida, "Endoscopic mucosal resection of the colon: the Japanese technique," *Gastrointest Endosc Clin N Am* **11**, 519-535 (2001).
68. H. Yamamoto, H. Kawata, K. Sunada, A. Sasaki, K. Nakazawa, T. Miyata, Y. Sekine, T. Yano, K. Satoh, K. Ido, and K. Sugano, "Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood," *Endoscopy* **35**, 690-694 (2003).

69. A. Ono, T. Fujii, Y. Saito, T. Matsuda, D. T. Lee, T. Gotoda, and D. Saito, "Endoscopic submucosal resection of rectal carcinoid tumors with a ligation device," *Gastrointest Endosc* **57**, 583-587 (2003).
70. Y. Saito, T. Uraoka, T. Matsuda, F. Emura, H. Ikehara, Y. Mashimo, T. Kikuchi, K. I. Fu, Y. Sano, and D. Saito, "Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video)," *Gastrointest Endosc* **66**, 966-973 (2007).
71. M. Fujishiro, N. Yahagi, N. Kakushima, S. Kodashima, Y. Muraki, S. Ono, N. Yamamichi, A. Tateishi, M. Oka, K. Ogura, T. Kawabe, M. Ichinose, and M. Omata, "Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases," *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**, 678-683; quiz 645 (2007).
72. S. Yamamoto, M. Watanabe, H. Hasegawa, H. Baba, K. Yoshinare, J. Shiraishi, and M. Kitajima, "The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma," *Hepatogastroenterology* **51**, 998-1000 (2004).
73. U. Bergmann, and H. G. Beger, "Endoscopic mucosal resection for advanced non-polypoid colorectal adenoma and early stage carcinoma," *Surg Endosc* **17**, 475-479 (2003).
74. S. Y. Tung, C. S. Wu, M. C. Wu, and M. Y. Su, "Endoscopic treatment of colorectal polyps and early cancer," *Dig Dis Sci* **46**, 1152-1156 (2001).
75. J. Zlatanich, J. D. Waye, P. S. Kim, P. J. Baiocco, and G. W. Gleim, "Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy," *Gastrointest Endosc* **49**, 731-735 (1999).
76. J. C. Brooker, B. P. Saunders, S. G. Shah, C. J. Thapar, N. Suzuki, and C. B. Williams, "Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations," *Gastrointest Endosc* **55**, 371-375 (2002).
77. J. Regula, E. Wronska, M. Polkowski, A. Nasierowska-Guttmejer, J. Pachlewski, M. Rupinski, and E. Butruk, "Argon plasma coagulation after piecemeal polypectomy of sessile colorectal adenomas: long-term follow-up study," *Endoscopy* **35**, 212-218 (2003).
78. M. Conio, A. Repici, J. F. Demarquay, S. Bianchi, R. Dumas, and R. Filiberti, "EMR of large sessile colorectal polyps," *Gastrointest Endosc* **60**, 234-241 (2004).
79. J. K. Jameel, S. H. Pillinger, P. Moncur, H. H. Tsai, and G. S. Duthie, "Endoscopic mucosal resection (EMR) in the management of large colo-rectal polyps," *Colorectal Dis* **8**, 497-500 (2006).
80. Y. Saito, T. Fujii, H. Kondo, H. Mukai, T. Yokota, T. Kozu, and D. Saito, "Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon," *Endoscopy* **33**, 682-686 (2001).



81. T. Uraoka, Y. Saito, T. Matsuda, H. Ikehara, T. Gotoda, D. Saito, and T. Fujii, "Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum," *Gut* **55**, 1592-1597 (2006).
82. A. Repici, M. Conio, C. De Angelis, A. Sapino, A. Malesci, A. Arezzo, C. Hervoso, R. Pellicano, S. Comunale, and M. Rizzetto, "Insulated-tip knife endoscopic mucosal resection of large colorectal polyps unsuitable for standard polypectomy," *Am J Gastroenterol* **102**, 1617-1623 (2007).
83. J. H. Hyun, Y. T. Jeon, H. J. Chun, H. S. Lee, S. W. Lee, C. W. Song, J. H. Choi, S. H. Um, C. D. Kim, and H. S. Ryu, "Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients," *Endoscopy* **29**, 165-170 (1997).
84. T. I. Kim, Y. S. Park, E. H. Choi, S. W. Park, J. B. Chung, J. K. Kang, and S. Y. Song, "Endoscopic resection of a large leiomyoma of the esophagus," *Gastrointest Endosc* **59**, 129-133 (2004).
85. G. C. Hunt, P. P. Smith, and D. O. Faigel, "Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS," *Gastrointest Endosc* **57**, 68-72 (2003).
86. T. Wehrmann, K. Martchenko, M. Nakamura, A. Riphaus, and N. Stergiou, "Endoscopic resection of submucosal esophageal tumors: a prospective case series," *Endoscopy* **36**, 802-807 (2004).
87. T. Rosch, M. Sarbia, B. Schumacher, K. Deinert, E. Frimberger, T. Toermer, M. Stolte, and H. Neuhaus, "Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: a pilot series," *Endoscopy* **36**, 788-801 (2004).
88. I. Waxman, and Y. Saitoh, "Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for superficial GI lesions and the role of high-frequency US probe sonography in an American population," *Gastrointest Endosc* **52**, 322-327 (2000).
89. S. Oka, S. Tanaka, I. Kaneko, R. Mouri, M. Hirata, T. Kawamura, M. Yoshihara, and K. Chayama, "Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer," *Gastrointest Endosc* **64**, 877-883 (2006).
90. O. Goto, M. Fujishiro, S. Kodashima, S. Ono, and M. Omata, "Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with special reference to validation for curability criteria," *Endoscopy* **41**, 118-122 (2009).
91. S. Tanaka, S. Oka, I. Kaneko, M. Hirata, R. Mouri, H. Kanao, S. Yoshida, and K. Chayama, "Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization," *Gastrointest Endosc* **66**, 100-107 (2007).

92. A. Probst, D. Golger, H. Arnholdt, and H. Messmann, "Endoscopic submucosal dissection of early cancers, flat adenomas, and submucosal tumors in the gastrointestinal tract," *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**, 149-155 (2009).
93. F. Catalano, A. Trecca, L. Rodella, F. Lombardo, A. Tomezzoli, S. Battista, M. Silano, F. Gaj, and G. de Manzoni, "The modern treatment of early gastric cancer: our experience in an Italian cohort," *Surg Endosc* **23**, 1581-1586 (2009).
94. P. H. Zhou, L. Q. Yao, and X. Y. Qin, "Endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasm," *Surg Endosc* **23**, 1546-1551 (2009).
95. T. H. Niwa H, Nakajima M, Yasuda K, ed. *Tanaka S, Oka S, Chayama K. Strategy for endoscopic treatment for colorectal tumor: recent progress and perspective. In: Niwa H, Tajiri H, Nakajima M, Yasuda K (eds). New Challenges in Gastrointestinal Endoscopy.* (Springer, Tokyo, 2008).
96. D. P. Hurlstone, R. Atkinson, D. S. Sanders, M. Thomson, S. S. Cross, and S. Brown, "Achieving R0 resection in the colorectum using endoscopic submucosal dissection," *Br J Surg* **94**, 1536-1542 (2007).
97. R. Ishihara, H. Iishi, N. Uedo, Y. Takeuchi, S. Yamamoto, T. Yamada, E. Masuda, K. Higashino, M. Kato, H. Narahara, and M. Tatsuta, "Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan," *Gastrointest Endosc* **68**, 1066-1072 (2008).
98. S. T. Coda, P. Antonellis, F. Porowska, B. Gossetti, F. Ruberto, F. Pugliese, F. d'Amati, G. Negro, P. Gotoda, T., "A Western single-center experience with endoscopic submucosal dissection for early gastrointestinal cancers.," *Gastric Cancer* **in press** (2010).
99. S. Coda, Corazza, V., Antonellis, F., Xourafas, D., Porowska, B., Gossetti, F., Negro, P., Pugliese, F., d'Amati, G., Trentino, P., "Single center preliminary experience with Endoscopic Submucosal Dissection for early gastrointestinal cancers.," *Gut* **57 (Suppl II)**, A150 (2008).
100. S. Coda, Trentino, P., Antonellis, F., Gossetti, F., Pugliese, F., Ruberto, F., d'Amati, G., Negro, P., Gotoda, T., " Know-how transfer from Japan: an Italian single center preliminary experience with endoscopic submucosal dissection for early gastrointestinal cancers," *Gut* **58 (Suppl II)**, A485 (2009).