



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Eficacia y seguridad de las nuevas técnicas de resección endoscópica para neoplasias precoces gastrointestinales

Hugo Ikuo Uchima Koecklin



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL EN MEDICINA

Eficacia y seguridad de las nuevas técnicas de resección endoscópica para neoplasias precoces gastrointestinales

Memoria de tesis doctoral presentada por

Hugo Ikuo Uchima Koecklin

para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona

Co-Directora y tutora de Tesis

Dra. Glòria Fernández Esparrach, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de
Barcelona

Co-Directora de Tesis

Dra. Maria Pellisé Urquiza, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de
Barcelona

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Translacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad de Barcelona

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi tutora y co-directora de tesis, Dra. Glòria Fernández Esparrach y a mi co-directora de tesis, Dra. Maria Pellisé Urquiza por la oportunidad de llevar a cabo este arduo trabajo y su guía durante todo el proceso permitiéndome la profundización sobre esta temática de fundamental importancia en el manejo endoscópico de los pacientes con neoplasias epiteliales gastrointestinales.

En segundo lugar, agradezco a todos los colegas del grupo de trabajo de resección endoscópica de la sociedad española de endoscopia digestiva (SEED), especialmente a Enrique Rodríguez de Santiago y a Joaquín Rodríguez por su apoyo y colaboración durante todo el proceso de investigación, que junto a mis directoras de tesis y el resto de amigos y compañeros de la SEED (José Carlos, Pedro R y Pedro DM, Eduardo, Alberto H y Alberto A, Liseth, Fran M y Fran Z, Felipe, Raquel, Anna, Álvaro, Alfredo, David, Vicente, Charly, Román, Jose Miguel, Jesús E, Marco Antonio, Faust, Mónica, Maria D, Maria L, Ignasi, Javier, Oscar, David, Leya, Fati, Cris S, Henry, Eduard, Julio G; Paco que siempre estará con nosotros; y al resto de coautores), junto a otros endoscopistas internacionales (Yutaka, Seiichiro, Kenshi, Stavros, Mário, Diogo, Adolfo, Aryn, Roser, Gustavo, Alberto B, Ken, entre otros) que han compartido enseñanzas muy útiles para mi vida profesional e investigadora, gracias también por la oportunidad que me han brindado los jefes de sección y servicio que he tenido (Xavi, Jesús, Jorge, Eugeni y Vicente) y los compañeros de las casas comerciales que apoyan la formación en endoscopia.

En tercer lugar, agradezco a mis compañeros de residencia (sobre todo los de la especialidad: los resis “grandes” Enric, Javi y María, así como los otros resis mayores Domingo, Leti, Elsa, Sabela, Marta, Arantxa, mis coeres Aníbal y Erwin, y mis resis “pequeños” Isis, Pablo, Vero, Mini y Fanny), mis compañeros de trabajo y a los equipos de enfermería, personal auxiliar y administrativo, de las Unidades de Endoscopias del Hospital Clínic de Barcelona, del Hospital Universitario Josep Trueta de Girona, del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y del Centro Médico Teknon, por todo su apoyo en el trabajo y todos los momentos compartidos del día a día durante mi desarrollo profesional.

Agradezco a mi pareja, Natalia y a nuestras familias especialmente a mis abuelos que fueron grandes personas, a mis padres, Carmen y Hugo, y a mi hermana, Harumi, por su apoyo esencial para continuar y poder cumplir mis sueños.

Agradezco a mis amigos su disposición a orientarme y ofrecerme su apoyo de forma incondicional.

Finalmente, agradezco a nuestros pacientes, que son el motivo de nuestro trabajo, por su confianza y permitirnos ser parte de su vida.

FINANCIACIÓN

No se recibió ninguna financiación para el presente proyecto.

1. Índice General

1. <i>Índice general</i>	9
2. <i>Índice de tablas</i>	11
3. <i>Índice de figuras</i>	13
4. <i>Lista de abreviaturas y acrónimos</i>	15
5. <i>Glosario</i>	17
6. <i>Tipo de tesis</i>	19
Tesis en formato de compendio de publicaciones	20
7. <i>Resumen de la tesis</i>	23
Abstract en inglés	24
Resumen en español.....	28
8. <i>Introducción</i>	33
8.1. Definición de neoplasias precoces gastrointestinales.....	36
8.2. Conceptos básicos y evaluación pre-resección de las neoplasias precoces	37
8.2.1. Clasificación de Viena: histología de neoplasias epiteliales.....	37
8.2.2. Invasión submucosa, metástasis ganglionar y potencial curativo endoscópico.....	39
8.2.3. Clasificación de paris: aspecto endoscópico de las neoplasias precoces superficiales.....	41
8.2.4. Técnicas de cromoendoscopia y magnificación óptica	45
8.2.4.1. Diagnóstico óptico de neoplasias precoces esofágicas.....	53
8.2.4.2. Diagnóstico óptico de neoplasias precoces gástricas.....	56
8.2.4.3. Diagnóstico óptico de neoplasias precoces colorrectales.....	63
8.2.5. Rol de otras pruebas complementarias en el diagnóstico y evaluación pre-resección de las neoplásicas precoces.....	68
8.3. Resección endoscópica. Principios y técnicas.....	70
8.3.1. Principios de electrocirugía: corte y coagulación.....	70
8.3.2. Técnicas de resección endoscópica: en bloque versus fragmentada.....	74
8.3.2.1. técnicas de resección con asa.....	76
8.3.2.2. Técnicas de resección con bisturí endoscópico: disección submucosa.....	87
8.3.3. Eventos adversos de la resección endoscópica.....	93
8.4. Indicaciones de resección endoscópica. Resultados y comparación con otros tratamientos.....	105
8.4.1. Carcinoma escamoso (epidermoide) esofágico.....	105
8.4.2. Esófago de Barrett.....	109

8.4.3. Neoplasias gástricas precoces.....	111
8.4.4. Neoplasias precoces colorrectales.....	116
8.5. Manejo post-resección de las neoplasias precoces.....	119.
8.5.1. Esófago de barrett y adenocarcinoma.....	121
8.5.2. Carcinoma escamoso esofágico y lesiones displásicas.....	123
8.5.3. Neoplasias gástricas precoces.....	125
8.5.4. Neoplasias precoces colorrectales.....	130
8.6. Justificación de la tesis.....	132
9. <i>Hipótesis de trabajo de la tesis doctoral</i>	136
10. <i>Objetivos</i>	138
11. <i>Material, métodos y resultados</i>	142
Objetivos tratados en el primer artículo de la Tesis Doctoral.....	142
Título del primer artículo	142
Resumen del artículo publicado	142
Primer artículo publicado.....	144
Material suplementario del artículo 1	155
Objetivos tratados en el segundo artículo de la Tesis Doctoral	163
Título del segundo artículo	163
Resumen del artículo publicado	163
Segundo artículo publicado	165
Objetivos tratados en el tercer artículo de la Tesis Doctoral.....	173
Título del tercer artículo.....	173
Resumen del artículo publicado	173
Tercer artículo publicado	175
Material suplementario del artículo 3	186
Objetivos tratados en el cuarto artículo de la Tesis Doctoral.....	189
Título del cuarto artículo	189
Resumen del artículo publicado	189
Cuarto artículo publicado.....	191
Material suplementario del artículo 4	197
12. <i>Discusión</i>	200
13. <i>Conclusiones</i>	219
14. <i>Bibliografía</i>	221

2. Índice de Tablas

TABLA 1. ESTIMACIÓN DE NÚMERO DE NUEVOS CASOS DE CÁNCER EN ESPAÑA PARA EL 2024	35
TABLA 2. CLASIFICACIÓN REVISADA, CON COMENTARIOS.....	38
TABLA 3. RIESGOS DE AFECTACIÓN GANGLIONAR SEGÚN NIVEL DE AFECTACIÓN.....	40
TABLA 4. MÉTODOS DE CROMOENDOSCOPIA VIRTUAL Y CON COLORANTES.....	51
TABLA 5. PREDICCIÓN DEL NIVEL DE INVASIÓN DEL CARCINOMA ESCAMOSO ESOFÁGICO SUPERFICIAL BASADO EN LA MORFOLOGÍA DE LOS VASOS.	56
TABLA 6.. PRINCIPALES MODOS DE CORRIENTE MONOPOLAR UTILIZADA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS.....	73
TABLA 7. PASOS DE LA MUCOSECTOMÍA CLÁSICA.	81
TABLA 8. . PASOS DE LA MUCOSECTOMÍA UNDERWATER (UEMR).....	85
TABLA 9. PASOS DE LA DSE.	92
TABLA 10.. CLASIFICACIÓN DE AGREE.....	96
TABLA 11.. PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS DE LA DSE ESOFÁGICA Y RECOMENDACIONES PARA SU PREVENCIÓN	99
TABLA 12. PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS DE LA DSE GÁSTRICA Y RECOMENDACIONES PARA SU PREVENCIÓN	100
TABLA 13.. SCORE GSEED-RE2 PARA LA PREDICCIÓN DEL RIESGO DE HEMORRAGIA TARDÍA TRAS UNA MUCOSECTOMÍA COLORRECTAL	103
TABLA 14. PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS DE LA MUCOSECTOMÍA DE COLON Y RECTO Y RECOMENDACIONES PARA SU PREVENCIÓN	104
TABLA 15. INDICACIONES DE RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE LESIONES ESCAMOSAS ESOFÁGICAS.	107
TABLA 16. INDICACIONES DE RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE LESIONES SOBRE ESÓFAGO DE BARRETT.....	110
TABLA 17. INDICACIONES PARA LA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE NEOPLASIAS GÁSTRICAS PRECOCES	114
TABLA 18. INDICACIONES DE RESECCIÓN ENDOSCÓPICA PARA NEOPLASIAS PRECOCES DE COLON Y RECTO.	117

3. Índice de Figuras

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE PARÍS	43
FIGURA 2. DIFERENCIACIÓN PRÁCTICA ENTRE LESIONES 0-IIa Y 0-Is	44
FIGURA 3. . DIFERENCIACIÓN PRÁCTICA ENTRE LESIONES 0-IIc Y 0-III.....	44
FIGURA 4. RIESGO DE INVASIÓN SUBMUCOSA PROFUNDA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE PARIS PARA LAS LESIONES DE EXTENSIÓN LATERAL EN COLON Y RECTO.	45
FIGURA 5. EVALUACIÓN DEL PATRÓN CAPILAR Y DE SUPERFICIE (GLANDULAR) CON CROMOENDOSCOPIA VIRTUAL (BLI) EN LA MUCOSA GLANDULAR FÚNDICA	46
FIGURA 6. MICROANATOMÍA ENDOSCÓPICA DE LA MUCOSA ESOFÁGICA	54
FIGURA 7. CLASIFICACIÓN JES	55
FIGURA 8. MICROANATOMÍA NORMAL DE LA MUCOSA CORPORO-FUNDICA	59
FIGURA 9. MICROANATOMÍA NORMAL DE LA MUCOSA DE GLÁNDULAS PILÓRICAS	60
FIGURA 10. SIGNO DE LA CRESTA AZULADA Y SUSTANCIA BLANCA OPACA	61
FIGURA 11. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO SIMPLE CON ENDOSCOPIA DE MAGNIFICACIÓN PARA CÁNCER GÁSTRICO (MESDA-G)	61
FIGURA 12. CLASIFICACIÓN DE VASOS Y SUPERFICIE (VS).....	62
FIGURA 13. PROGRESIÓN DE UN CÁNCER GÁSTRICO PRECOZ.	62
FIGURA 14 CRIPTAS DE UNA MUCOSA NORMAL COLORRECTAL. RED CAPILAR SUBEPITELIAL NORMAL	65
FIGURA 15. . CLASIFICACIÓN DE NICE.....	66
FIGURA 16. CLASIFICACIÓN JNET	67
FIGURA 17. CLASIFICACIÓN DE KUDO, PATRÓN DE CRIPTAS	67
FIGURA 18. LESIÓN DE EXTENSIÓN LATERAL NO GRANULAR (LST-NG) PSEUDODEPRIMIDA EVALUADA CON LUZ BLANCA, Y CROMOENDOSCOPIA.....	68
FIGURA 19.. IMÁGENES DE UNA MUCOSECTOMÍA CLÁSICA EN BLOQUE.	82
FIGURA 20. COMPARACIÓN DEL GROSOR DE LA PARED MUSCULAR COLORRECTAL DURANTE UNA ENDOSCOPIA CON INSUFLACIÓN, BAJO INMERSIÓN, Y PERISTALTISMO DURANTE LA INMERSIÓN.	84
FIGURA 21. EJEMPLO DE PROTRUSIÓN INTRALUMINAL DE UNA LESIÓN PSEUDODEPRIMIDA DURANTE EL PERISTALTISMO BAJO INMERSIÓN <i>UNDERWATER</i>	84
FIGURA 22. MATERIALES ESPECÍFICOS PARA UNA DSE.	89
FIGURA 23. DSE.	93
FIGURA 24. ORIENTACIÓN DE LA MUESTRA RESECADA ANTES DE ENVIAR A EVALUACIÓN HISTOLÓGICA.	118
FIGURA 25. MANEJO TRAS LA RESECCIÓN DE NEOPLASIAS PRECOCES SOBRE ESÓFAGO DE BARRETT.	121
FIGURA 26. MANEJO TRAS LA RESECCIÓN DE NEOPLASIAS PRECOCES SOBRE MUCOSA ESCAMOSA ESOFÁGICA.....	123
FIGURA 27. MANEJO TRAS LA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE UN CÁNCER GÁSTRICO PRECOZ. ADAPTADO DE LA GUÍA JAPONESA.....	124
FIGURA 28. MANEJO TRAS LA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE UNA NEOPLASIAS GÁSTRICA PRECOZ CLASIFICANDO LAS LESIONES EN MUY BAJO, BAJO Y ALTO RIESGO DE MG, O RIESGO DE RECURRENCIA LOCAL, CONSIDERANDO EL SCORE FAMISH Y EL SISTEMA ECURA SCORE	128



FIGURA 29.. SEGUIMIENTO TRAS LA RESECCIÓN DE LESIONES DE COLON	130
FIGURA 30.. FACTORES HISTOLÓGICOS DE RIESGO PARA AFECTACIÓN GANGLIONAR, METASTÁSICA O MORTALIDAD EN PT1 COLORRECTALES	131
FIGURA 31. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES COMPLEJAS COLORRECTALES	133

4. Lista de abreviaturas y acrónimos

- AC: apertura de criptas (*Crypt Opening, CO*)
- BLI: *Blue Light Imaging* (Imágenes con Luz Azulada).
- CAP-EMR: *Cap-assisted Endoscopic Mucosal Resection* (Mucosectomía con Capuchón).
- CAP-UEMR: Formación de pseudopólipos mediante succión con capuchón durante la mucosectomía bajo inmersión (*underwater*).
- DAG: Displasia de Alto Grado.
- DBG: Displasia de Bajo Grado.
- DMI: *Deep Mural Injury*
- DSE: Disección Submucosa Endoscópica.
- EMR: *Endoscopic Mucosal Resection* (Resección Mucosa Endoscópica o mucosectomía).
- ESGE: *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva).
- IPCL: *Intrapapillary Capillary Loops* (Bucles Capilares Intrapapilares).
- JES: *Japan Esophageal Society* (Sociedad Japonesa de Esófago).
- JGES: *Japan Gastroenterological Endoscopy Society* (Sociedad Japonesa de Endoscopia).
- JNET: *Japan NBI Expert Team Classification*.
- LCI: *Linked Color Imaging*
- LD: línea de demarcación
- MG: Metástasis a ganglios linfáticos (*Lymph Node Metastasis*).
- LP: Lámina Propia.
- LST: *Laterally Spreading Tumor* (Lesión de Extensión Lateral).
- LST-G: *Laterally Spreading Tumor Granular Type* (Lesión de Extensión Lateral Granular).
- LST-NG: *Laterally Spreading Tumor Non-Granular Type* (Lesión de Extensión Lateral no Granular).

- MESDA-G: *Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer* (algoritmo de diagnóstico simple mediante endoscopia con magnificación para el cáncer gástrico temprano).
- MCE: *Marginal Crypt Epithelium* (Epitelio Marginal de Criptas).
- MM: Muscularis Mucosae.
- N/A: No Aplica.
- NBI: *Narrow Band Imaging*.
- NICE: *NBI International Colorectal Endoscopic Classification*.
- PET-TC: *Positron Emission Tomography - Computed Tomography* (Tomografía por Emisión de Positrones).
- PMSI, patrón microsuperficial irregular.
- PMVI: patrón microvascular irregular.
- POET: *Peroral Endoscopic Tumor resection* (Resección Endoscópica Peroral de Tumores).
- pTis: Carcinoma In Situ.
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- RDI: *Red Dichromatic Imaging* (Realce de Vasos).
- SECN: *Subepithelial Capillary Network* (Red Capilar Subepitelial).
- STER: *Submucosal Tunnel Endoscopic Resection* (Resección Endoscópica por Tunelización submucosa).
- SG: Supervivencia global (*overall survival*)
- TC: Tomografía Computarizada.
- TXI: *Texture and Color Enhancement Imaging* (Realce de Textura y Color).
- UEMR: *Underwater Endoscopic Mucosal Resection* (Mucosectomía Underwater).
- USE: Ultrasonografía Endoscópica.
- WOS: *White Opaque Substance* (Sustancia Blanca Opaca).

5. Glosario

- Resección en bloque: Resección de una lesión en una sola pieza englobando todos los márgenes horizontales sin tejido neoplásico residual visible.
- Resección completa endoscópica: Resección de una lesión en uno o más fragmentos sin evidencia de tejido neoplásico residual al culminar el procedimiento.
- Resección curativa: Resección de una neoplasia gastrointestinal precoz con márgenes libres, que se considera curativa basada en criterios histológicos de la muestra analizada, que presenta un riesgo mínimo o nulo de metástasis ganglionar o a distancia. Los criterios para la resección curativa varían según el tipo histológico y la localización.
- R0: márgenes histológicos libres de lesión.
- pT1: según el sistema TNM (Tumor-Nodes-Metastasis) de estadificación del cáncer de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). A nivel esofagogástrico, indica que el cáncer ha invadido la lámina propia, la muscular de la mucosa o la submucosa, pero no se ha extendido más allá de estas capas. A nivel colorrectal, implica que el cáncer ha invadido la submucosa pero no se ha extendido más allá de esta.
- pT1a: se refiere a un tumor (esofagogástrico) que ha invadido la lámina propia o la muscular de la mucosa, pero no ha alcanzado la submucosa. Generalmente implica un mejor pronóstico que el pT1b.
- pT1b: se refiere a un tumor (esofagogástrico) que ha invadido la submucosa.

- pTis colorrectal: cáncer in situ. A nivel colorrectal se consideran los casos de adenocarcinoma con invasión limitada a la lámina propia, según el TNM (UICC), y es equivalente a la displasia de alto grado. Puede generar confusión porque la OMS define el pTis como “lesiones malignas que no muestran invasión”.
- pTis esofagogástrico: cáncer in situ. A nivel esofagogástrico se consideran los casos de adenocarcinoma confinados al epitelio, sin invasión de lámina propia. Equivalente a la displasia de alto grado.
- sm1: menos invasivo que el límite de corte a nivel de la submucosa, considerada la submucosa superficial.
- sm2: más invasivo que el límite de corte a nivel de la submucosa,, considerada submucosa profunda.



TIPO DE TESIS

6. Tesis en formato de compendio de publicaciones

La presente Tesis consta de 1 objetivo general y 4 objetivos específicos de investigación que han sido desarrollados en 3 artículos publicados en revistas del primer cuartil y 1 de tercer cuartil con un factor de impacto total de 26,2. A continuación, citamos los artículos:

- Enrique Rodríguez de Santiago, Alberto Herreros-de-Tejada, Eduardo Albéniz, Felipe Ramos Zabala, Gloria Fernández-Esparrach, Oscar Nogales, Pedro Rosón, Beatriz Peñas García, **Hugo Uchima**, Álvaro Terán, Joaquín Rodríguez Sánchez, Diego de Frutos, Sofía Parejo Carbonella, José Santiago, José Díaz Tasende, Charly Guarner Argente, Pedro de María Pallarés, Ana Amorós, Daniel Barranco, Daniel Álvarez de Castro, Raquel Muñoz González y José Carlos Marín-Gabriel, en representación del grupo GSEED de resección mucosa y endoscopia del 3º espacio de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Implementación de la disección endoscópica submucosa esofágica en España: resultados del registro nacional. Gastroenterología y Hepatología 2024; 47:119-129. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.02.008. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36870477.

Factor de impacto: 2,2

Cuartil: Tercero

Área de conocimiento: Gastroenterología

- Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel JC, de Tejada AH, Albéniz E, Nogales O, Del Pozo-García AJ, Rosón PJ, Goicotxea U, **Uchima H**, Terán A, Alberto A, Joaquín RS, Liseth RS, José S; en representación del grupo de DSE de la SEED. Implementation of endoscopic submucosal dissection in a country with a low incidence of gastric cancer: Results from a prospective national registry. United European Gastroenterol J.

2021;9(6):718-726. doi: 10.1002/ueg2.12152. PMID: 34077636; PMCID: PMC8280798.

Factor de impacto: 5,8

Cuartil: Primero

Área de conocimiento: Gastroenterología

- Rodríguez Sánchez J, Alvarez-Gonzalez MA, Pellisé M, Coto-Ugarte D, **Uchima H**, Aranda-Hernández J, Santiago García J, Marín-Gabriel JC, Riu Pons F, Nogales O, Carreño Macian R, Herreros-de-Tejada A, Hernández L, Patrón GO, Rodriguez-Tellez M, Redondo-Cerezo E, Sánchez Alonso M, Daca M, Valdivielso-Cortazar E, Álvarez Delgado A, Enguita M, Montori S, Albéniz E. Underwater versus conventional EMR of large nonpedunculated colorectal lesions: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2023 May;97(5):941-951.e2. doi: 10.1016/j.gie.2022.12.013. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36572129.

Factor de impacto: 6,7

Cuartil: Primero

Área de conocimiento: Gastroenterología

- **Uchima H**, Calm A, Muñoz-González R, Caballero N, Rosinach M, Marín I, Colán-Hernández J, Iborra I, Castillo-Regalado E, Temiño R, Mata A, Turró R, Espinós J, Moreno De Vega V, Pellisé M. Underwater cap-suction pseudopolyp formation for endoscopic mucosal resection: a simple technique for treating flat, appendiceal orifice or ileocecal valve colorectal lesions. *Endoscopy.* 2023;55(11):1045-1050. doi: 10.1055/a-2115-7797. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37348544.

Factor de impacto: 11,5

Cuartil: Primero

Área de conocimiento: Gastroenterología



RESUMEN DE LA TESIS

EN INGLÉS Y ESPAÑOL

7. Resumen de la tesis

7.1. Abstract en inglés

Efficacy and Safety of New Endoscopic Resection Techniques for early Gastrointestinal neoplasia

Introduction:

The detection and endoscopic characterization of early neoplastic lesions (superficial lesions confined to the mucosa or submucosa that in selected cases have a very low risk of nodal or distant metastasis) has significantly improved since 2008 with the introduction of virtual chromoendoscopy. This advancement has enabled the implementation of less invasive endoscopic treatments with curative intent, thanks to technological development and innovation in new endoscopic techniques. Among the most novel techniques are endoscopic submucosal dissection (ESD) and underwater endoscopic mucosal resection (UEMR). These techniques provide minimally invasive interventions that preserve the affected organ, offer rapid recovery, and, in many cases, allow treatment to be performed on an outpatient basis, significantly improving patient quality of life. In the gastrointestinal tract, ESD requires the creation of a submucosal "cushion" by injecting crystalloid or colloid substances employing a millimeter endoscopic knife to make an incision in the mucosa and dissect the submucosa, allowing en bloc resection of the lesion regardless of size. Endoscopic mucosal resection (EMR) needs submucosal injection and uses a polypectomy snare to catch and resect the elevated lesion. UEMR allows resection of lesions underwater without the need for submucosal injection, which may offer advantages by not deforming the submucosa or the working space with the injection. Endoscopic diagnosis is crucial to rule out deep invasion and assess the morphology and patterns of the lesion. New endoscopic resection techniques have been implemented and widespread in recent years, proving useful even in complex situations.

Hypothesis:

New endoscopic resection techniques are effective and safe for the resection of localized gastrointestinal lesions in both the upper and lower digestive tracts, including complex situations.

Objectives:

- Primary:
 - To study the efficacy and safety of endoscopic resection of early neoplastic gastrointestinal lesions in our setting.
- Secondary:
 - To evaluate the results of ESD for the treatment of superficial esophageal lesions in Spain.
 - To evaluate the results of ESD for the treatment of gastric lesions in a country with low incidence of gastric cancer (Spain).
 - To compare the results of classical EMR versus underwater EMR for 20mm or larger nonpedunculated colorectal lesions.
 - To evaluate underwater EMR using suction for the creation of pseudopolyps for the resection of complex colonic lesions.

Methods:

The project is subdivided into 4 studies:

1. Results of esophageal ESD. Prospective registry of esophageal ESDs from 17 Spanish hospitals between January 2016 and December 2021. Superficial epithelial esophageal lesions were included. Curative resection rates, predictive factors for non-curative resection, and associated complications were evaluated.

2. Results of gastric ESD. Prospective registry of gastric ESDs from 23 Spanish hospitals performed from January 2016 to December 2019. En bloc resection, R0, curative rates, and complications were evaluated.
3. A Spanish randomized clinical trial (RCT) of underwater EMR versus classical EMR in the management of non-pedunculated colorectal lesions larger than 20mm in 11 hospitals in Spain, between February 2018 and February 2020. Recurrence rates, en bloc resection and R0, resection times, and adverse events were compared.
4. Evaluation of underwater EMR using suction for the creation of pseudopolyps (CAP-UEMR) for complex colorectal lesions through a retrospective analysis of a consecutive case registry conducted during the period from September 2020 to December 2021. Technical success, complications, and recurrences were evaluated.

Results:

- Esophageal ESD: Esophageal ESD achieved a technical success rate of 100% and an en bloc resection rate of 98%. R0 and curative resection rates were 77.5% and 63.7%, respectively. Complications included perforation (5%), delayed bleeding (5%), and post-procedure stenosis (15.7%), with no mortality or need for additional surgery.
- Gastric ESD: 230 gastric ESDs were performed with en bloc, R0, and curative resection rates of 91.3%, 75.2%, and 70.9%, respectively. ESD was considered difficult in 55.6% of cases, with fibrosis and poor maneuverability as difficulty factors. Complications were manageable endoscopically, with median procedure times of 105 minutes.
- RCT classical EMR vs. underwater EMR: The overall recurrence rate was 9.5% for underwater EMR and 11.7% for classical EMR. In polyps 20-30 mm, recurrence was lower for underwater EMR (3.4% vs. 13.1% in CEMR). En bloc resection and R0 were significantly better with

underwater EMR for polyps of this size, with both techniques being equally safe.

- CAP-UEMR: 83 resections were performed (median 20mm, 64 flat or depressed lesions, 11 appendicular, 8 ileocecal valve) with a technical success rate of 100%. There were seven episodes of intraprocedural bleeding and two of delayed bleeding, all managed endoscopically, with no perforations. Only one recurrence was detected in the 64 lesions that completed follow-up.

Conclusions:

Esophageal ESD has proven to be an effective and safe technique. Gastric ESD has shown acceptable rates of en bloc, R0, and curative resection despite a relatively low number of cases. Fibrosis and poor maneuverability are factors associated with difficult gastric ESD. UEMR is an effective technique for the resection of large, non-pedunculated colorectal lesions, being faster and easier than traditional mucosectomy, with lower recurrence rates for lesions of 2 to 3 cm. The technique of pseudo-polyp formation by cap suction during UEMR has been shown to be viable and safe for the resection of complex colorectal lesions. ESD and UEMR, are effective and safe for the treatment of gastrointestinal neoplasia including complex lesions.

7.2. Resumen en español

Eficacia y seguridad de las nuevas técnicas de resección endoscópica para neoplasias precoces gastrointestinales

Introducción:

La detección y caracterización endoscópica de lesiones neoplásicas precoces (lesiones superficiales confinadas a la mucosa o submucosa que en casos seleccionados tienen un riesgo muy bajo de metástasis ganglionar o a distancia), ha experimentado una notable mejora desde 2008 con la introducción de la cromosendoscopia virtual. Este avance ha permitido la implementación de tratamientos endoscópicos menos invasivos con fines curativos, gracias a la innovación y nuevas técnicas endoscópicas. Entre las técnicas más novedosas se encuentran la disección endoscópica submucosa (DSE) y la mucosectomía bajo inmersión en agua o *underwater* (UEMR). Estas técnicas proporcionan intervenciones mínimamente invasivas que preservan el órgano, ofrecen una recuperación rápida y, en muchos casos, permiten realizar el tratamiento de forma ambulatoria, mejorando significativamente la calidad de vida del paciente.

En el tracto gastrointestinal, la DSE requiere la creación de un "colchón" submucoso mediante la inyección de sustancias cristaloides o coloides, empleando un bisturí endoscópico milimétrico para realizar una incisión en la mucosa y disecar la submucosa, permitiendo la resección en bloque de la lesión. La mucosectomía clásica también necesita inyección submucosa y utiliza un asa de polipectomía para enlazar y resecar la lesión elevada, mientras que La UEMR, permite la resección de lesiones bajo inmersión en agua sin necesidad de inyección submucosa, lo que podría ofrecer ventajas al no deformar la submucosa ni el espacio de trabajo con la inyección. Estas técnicas se han difundido e implementado en Europa en los últimos años, pudiendo ser útiles incluso en situaciones complejas.

Hipòtesis:

Las nuevas técnicas de resección endoscópica son eficaces y seguras en nuestro medio para la resección de lesiones gastrointestinales localizadas tanto en el tracto digestivo alto como bajo, incluyendo situaciones complejas.

Objetivos:

- Principal:
 - Estudiar la eficacia y seguridad de diferentes técnicas de resección endoscópica para neoplasias precoces y lesiones preneoplásicas gastrointestinales en nuestro medio.
- Secundarios:
 - Evaluar los resultados de la DSE para el tratamiento de lesiones esofágicas en España.
 - Evaluar los resultados de la DSE para el tratamiento de lesiones gástricas en España.
 - Comparar los resultados de eficacia y seguridad de la mucosectomía clásica versus la UEMR en lesiones de colon y recto no pediculadas de 20 mm o mayores.
 - Evaluar la eficacia y seguridad de la UEMR utilizando succión para la creación de pseudopólipos para la resección de lesiones de colon y recto complejas.

Métodos:

El proyecto se subdivide en 4 estudios:

1. Evaluación de la DSE esofágica mediante el análisis retrospectivo de un registro de casos realizados en hospitales españoles entre Enero de 2016 y Diciembre de 2021. Se evaluaron las tasas de resección curativa, factores predictivos de resección no curativa y eventos adversos asociados.
2. Evaluación de la DSE gástrica mediante el análisis retrospectivo de un registro prospectivo de casos realizados en hospitales españoles

realizados entre Enero de 2016 y Diciembre de 2019. Se evaluaron las tasas de resección en bloque, R0 y curativa, los factores asociados con la dificultad de la DSE y los eventos adversos.

3. Ensayo clínico aleatorizado (ECA) español de UEMR versus mucosectomía clásica en el manejo de lesiones colorrectales no pediculadas mayores a 2cm, en 11 hospitales de España, entre febrero de 2018 y febrero de 2020. Se compararon las tasas de resección en bloque y R0, tiempos de resección, eventos adversos y recurrencias.
4. Evaluación de UEMR utilizando succión para la creación de pseudopólipos (CAP-UEMR) de lesiones colorrectales complejas mediante un análisis retrospectivo de un registro prospectivo de casos consecutivos realizados durante el período Septiembre 2020 y Diciembre 2021. Se evaluaron el éxito técnico, la necesidad de otros tratamientos para completar la resección, los eventos adversos y las recurrencias.

Resultados:

- DSE esofágica: La DSE esofágica logró un éxito técnico del 100% y una tasa de resección en bloque del 98%. Las tasas de resección R0 y curativa fueron del 77.5% y 63.7%, respectivamente. Las complicaciones incluyeron perforación (5%), sangrado diferido (5%) y estenosis posprocedimiento (15.7%), sin mortalidad ni necesidad de cirugía adicional. La principal causa de resección no curativa fue la invasión submucosa profunda, y el único factor de riesgo de resección no curativa en el análisis multivariado fue la realización de DSE en centros con menor experiencia (<5 casos realizados de DSE esofágica).
- DSE gástrica: Se realizaron 230 DSE gástricas con tasas de resección en bloque, R0 y curativa de 91.3%, 75.2% y 70.9%, respectivamente. La DSE fue considerada difícil en el 55.6% de los casos, con fibrosis y mala

maniobrabilidad como factores de dificultad. Las complicaciones fueron manejables endoscópicamente, con tiempos de procedimiento medianos de 105 minutos.

- Mucosectomía clásica vs UEMR: La tasa de recurrencia general fue de 9.5% para UEMR y 11.7% para mucosectomía clásica. En pólipos de 20-30 mm, la recurrencia fue menor para UEMR (3.4% vs 13.1% en mucosectomía clásica). La resección en bloque y R0 fueron significativamente mejores con UEMR en pólipos de este tamaño, siendo ambas técnicas igualmente seguras.
- CAP-UEMR: Se realizaron 83 resecciones (mediana 20mm, 64 lesiones planas o deprimidas, 11 apendiculares, 8 de válvula ileocecal) con una tasa de éxito técnico del 100% requiriendo tratamientos combinados en el 2,4% de los casos. Hubo siete episodios de hemorragia intraprocedimiento y dos de hemorragia diferida, todos manejados endoscópicamente, sin perforaciones. Se detectó una recurrencia en las 64 lesiones que completaron seguimiento.

Conclusiones:

La DSE esofágica ha mostrado ser una técnica eficaz y segura.

La DSE gástrica ha mostrado tasas aceptables de resección en bloque, R0 y curativa a pesar de un número relativamente bajo de casos. La fibrosis y la mala maniobrabilidad son factores asociados con DSE gástrica difícil.

La UEMR es eficaz para la resección de lesiones colorrectales no pediculadas grandes, siendo más rápida y fácil que la mucosectomía clásica, presentando menores recurrencias para lesiones de 2 a 3cm. La técnica de formación de pseudopólipos mediante aspiración con capuchón durante la UEMR ha mostrado ser viable y segura para la resección de lesiones colorrectales complejas.

La DSE y la UEMR son efectivas y seguras para el tratamiento de las neoplasias precoces gastrointestinales incluyendo lesiones complejas.

INTRODUCCIÓN

8. Introducció

Las neoplasias gastrointestinales representan una carga significativa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se estima que alrededor del 25% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en España son de origen digestivo, según el informe anual de la Sociedad Española de Oncología Médica (1) ([Tabla 1](#)).

Los cánceres diagnosticados en estadios avanzados requieren tratamientos quirúrgicos o adyuvantes, con un pronóstico reservado en los casos con mayor afectación. Contrariamente, las neoplasias identificadas en un estadio precoz son susceptibles de tratamiento mediante resección local con preservación del órgano, lo que permite reducir la carga de morbi-mortalidad asociada al cáncer y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. El propósito de esta tesis es evaluar los nuevos tratamientos endoscópicos que se han desarrollado en los últimos años para el tratamiento tanto de cánceres gastrointestinales precoces como de sus lesiones precursoras, englobados bajo el término de neoplasias precoces gastrointestinales.

Tipo Tumoral	N
Cavidad oral y faringe	7.603
Esófago	2.269
Estómago	6.868
Colon	29.648
Recto	14.646
Hígado	6.856
Vesícula biliar	2.358
Páncreas	9.986
Laringe	3.181
Pulmón	32.768
Melanoma de piel	7.881
Mama	36.395
Cérvix uterino	2.259
Cuerpo uterino	7.305
Ovario	3.716
Próstata	30.316
Testículo	1.549
Riñón (sin pelvis)	9.208
Vejiga urinaria	22.097
Encéfalo y sistema nervioso	4.419
Tiroides	6.345
Linfoma de Hodgkin	1.673
Linfomas no hodgkinianos	10.706
Mieloma	3.313
Leucemias	5.861
Otros	17.440
Todos excepto piel no melanoma	286.664

Tabla 1. Estimación de número de nuevos casos de cáncer en España para el 2024 según el informe anual de la Sociedad Española de Oncología Médica

8.1. Definición de neoplasias precoces gastrointestinales

El término "cáncer gástrico precoz" fue acuñado por primera vez en Japón en 1962 por la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva, actualmente conocida como JGES (de *Japanese Gastrointestinal Endoscopy Society*). Este término se utilizó para describir el cáncer gástrico confinado a la mucosa o submucosa, independientemente de la afectación ganglionar, ya que estos casos presentaban tasas de supervivencia a 5 años significativamente mejores que los cánceres con afectación de la muscular propia o mayor después de la resección quirúrgica. Debido al mejor pronóstico de las lesiones consideradas precoces y a que eran accesibles para ser resecadas de forma local mediante un endoscopio, se comenzaron a desarrollar técnicas endoscópicas específicas para diagnosticarlas y resecarlas(2). El concepto de cáncer precoz es extrapolable al resto del tubo digestivo, lo que marcó el inicio del manejo endoscópico de lesiones precoces en cualquier órgano del tracto gastrointestinal(3–5). A partir de entonces, el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico y resección endoscópica ha ido en aumento y su utilización se ha expandido a otros países fuera de Asia(6,7). El tratamiento endoscópico de estas lesiones ofrece una oportunidad única para abordar cánceres precoces con un enfoque mínimamente invasivo, con intención curativa, o para prevenir el cáncer mediante la resección de lesiones precursoras.

En los últimos 15 años, en nuestro medio ha habido un aumento de la detección de neoplasias precoces a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, en parte gracias a las mejoras tecnológicas de los actuales endoscopios (cada vez de mayor calidad y diferentes modos de imagen) (8), el mayor acceso a procedimientos endoscópicos para el estudio de síntomas, la identificación y vigilancia de lesiones precursoras de cáncer gastrointestinal epitelial (como el esófago de Barrett, la metaplasia intestinal gástrica o los pólipos colorrectales) y la implementación del programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal.

8.2. Conceptos básicos y evaluación pre-resección de las neoplasias precoces

8.2.1. Clasificación de Viena: histología de neoplasias epiteliales

En 1998, se llevó a cabo un taller en Viena con el objetivo de desarrollar una terminología común para la clasificación de neoplasias epiteliales gastrointestinales. Esta iniciativa surgió debido a las grandes discrepancias observadas entre los patólogos occidentales y japoneses en la clasificación de lesiones neoplásicas gastrointestinales, que han dificultado la interpretación de la investigación oncológica entre ambas regiones en el pasado y que, aunque en menor medida, persisten en la actualidad. En este taller se reunieron 31 patólogos expertos de diferentes países que revisaron imágenes que incluían 35 lesiones gástricas, 20 colorrectales y 21 esofágicas. Las diferencias entre las clasificaciones de los patólogos occidentales y japoneses fueron significativas y la falta de concordancia se confirmó con bajos valores de kappa: 0.16 para lesiones gástricas, 0.27 para colorrectales y 0.01 para esofágicas. Los patólogos occidentales diagnosticaron o sospecharon carcinoma en una menor proporción de casos comparado con los patólogos japoneses(9).

Dada la necesidad de una clasificación estandarizada y clínicamente relevante para las neoplasias epiteliales gastrointestinales, se propuso la clasificación revisada de Viena que las categoriza en cinco categorías basadas en la severidad citológica, arquitectónica y el estado de invasión. Esta clasificación proporciona una base sólida para la toma de decisiones clínicas, reduciendo así el riesgo de sobretratamiento e infratratamiento por una mala interpretación de los hallazgos histológicos(10,11). La clasificación revisada de Viena es aplicable tanto al epitelio escamoso estratificado (por ejemplo del esófago sin metaplasia) como al epitelio columnar (esófago de Barrett, estómago, intestino grueso) y clasifica la neoplasia epitelial en dos grupos: bajo y alto grado (categorías 3 y 4). Resumimos la clasificación revisada en la [Tabla 2](#).

Categoría	Descripción	Subcategoría	Comentario
1	Negativa para neoplasia/displasia.	N/A	Incluye epitelio normal, reactivo, regenerativo, hiperplásico, atrófico y metaplásico
2	Indefinida para neoplasia/displasia	N/A	Utilizada cuando no se puede determinar claramente si la lesión es neoplásica o no
3	Neoplasia mucosa de bajo grado	N/A	Neoplasia presente con bajo riesgo de desarrollar carcinoma invasivo. Puede considerarse tratamiento local o seguimiento.
4	Neoplasia mucosa de alto grado	4.1 Adenoma/displasia de alto grado	Riesgo incrementado de invasión y desarrollo de metástasis. Indicación de tratamiento local (resección endoscópica).
		4.2 Carcinoma no invasivo (carcinoma in situ)	
		4.3 Sospecha de carcinoma invasivo	
		4.4. Carcinoma intramucoso (invasión a la lámina propia o muscularis mucosae)	
5	Carcinoma submucoso o más profundo (invasión más allá de la submucosa)		Alto riesgo de invasión profunda y metástasis. Decisión multidisciplinar en comité oncológico

Tabla 2. Clasificación revisada, con comentarios.

8.2.2. Invasión submucosa, metástasis ganglionar y potencial curativo endoscópico

La terapia mediante resección endoscópica con intención curativa como tratamiento mínimamente invasivo se puede ofrecer a pacientes con lesiones premalignas o carcinomas superficiales que no presenten enfermedad a distancia.

Por lo tanto, predecir la profundidad de la invasión de estas lesiones es crucial ya que la tasa de (micro) metástasis ganglionar aumenta de forma proporcional a la profundidad de la invasión. Así, en el tracto gastrointestinal superior, los neoplasias limitadas a la mucosa o a la submucosa (Viena 4 y 5) presentan un riesgo bajo, pero presente, de afectación ganglionar. En cambio, a nivel colorrectal, las neoplasias limitados a la mucosa (Viena 4), que podrían considerarse carcinomas intramucosos o in situ, son equivalentes a la displasia de alto grado (DAG) en términos de comportamiento biológico ya que carecen de potencial metastásico y por lo tanto no asocian riesgo de afectación ganglionar. Por ello, en el caso del colon, algunos autores recomiendan evitar utilizar el término carcinoma intramucoso para evitar confusiones y no crear mayor ansiedad en los pacientes. En la [Tabla 3](#) se describe el riesgo de metástasis ganglionares en función del nivel de invasión (5,12–24).

Por lo tanto, la predicción del grado de invasión de la pared de las neoplasias precoces gastrointestinales es fundamental para estratificar la lesión en bajo o alto riesgo de enfermedad a distancia (ganglionar o metastásica). El punto de corte del nivel de invasión de la submucosa para considerar la lesión tributaria de resección local endoscópica es, por tanto, diferente para cada órgano del tubo digestivo siendo de 200 µm en el carcinoma escamoso esofágico, 500 µm para el carcinoma gástrico o sobre esófago de Barrett y 1000 µm para el carcinoma colorrectal (25).

Estos conceptos son importantes, porque la apariencia endoscópica puede proporcionar una evaluación inicial aproximada de la profundidad de la

infiltración (dentro de la mucosa o más allá) y guiar el manejo subsiguiente como se comenta en los siguientes apartados.

	Esófago		Estómago	Colon
Nivel de invasión	Adenocarcinoma	Carcinoma escamoso	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
Mucosa en general	0-2% (pT1a)	0-5% (pT1a)	2-4% (pT1a)	0% (pTis o DAG)
m1-m2 (EP-LP)	0%	0-3,4% (solo EP)		
m3 (MM)	0-12%	0-12%		
Submucosa (promedio sm1-sm3)	26% (pT1b)	45% (pT1b)	19-30% (pT1b)	5-13% (pT1)
Sm1	0-10% (sm1)	0-27%	0-7%	<3% (pT1a)
Sm2-3	21-49% (>500 µm)	36-61% (>200 µm)	16-30% (>500 µm)	8-23% (pT1b) (>1000 µm)

Tabla 3. Riesgos de afectación ganglionar según nivel de afectación. Riesgos estimados sin considerar la presencia o ausencia de otros factores de riesgo histológico. pTis, in situ; DAG, displasia de alto grado; sm1, invasión del tercio superior de la submucosa; sm2-3, invasión de los dos tercios o toda la submucosa; EP, epitelio glandular; LP, lámina propia; MM, muscularis mucosa.

8.2.3. Clasificación de París: aspecto endoscópico de las neoplasias precoces superficiales

En noviembre de 2002, un grupo internacional de endoscopistas, cirujanos y patólogos se reunió en París para un taller intensivo con el objetivo de explorar la utilidad y relevancia clínica de la clasificación endoscópica japonesa de lesiones neoplásicas superficiales del tracto gastrointestinal, derivada de 4 décadas previas de estudio, principalmente sobre el cáncer gástrico precoz, y que se basaba en el grado de elevación y depresión que presentaban las lesiones gastrointestinales(25,26).

Una lesión neoplásica epitelial se considera "superficial" cuando su apariencia endoscópica sugiere que la profundidad de penetración en la pared digestiva no es mayor que la submucosa (y que es resecable endoscópicamente), indirectamente, nos da información sobre la biología de la lesión. Estas lesiones son generalmente asintomáticas y no obstructivas, siendo detectadas de manera incidental o mediante cribado. Habitualmente se trata de neoplasia no invasivas (displasia/adenoma) o de un cáncer precoz.

Debido a que previamente se había desarrollado la clasificación macroscópica de Borrmann para el cáncer gástrico avanzado que establecía 5 categorías enumeradas del 1 al 5, la clasificación de París para las lesiones superficiales las describe del "tipo 0", de la siguiente manera (25):

Tipo 0-I: Lesiones polipoides, pediculadas (Ip) o sésiles (Is).

Tipo 0-II: Lesiones no polipoides y no excavadas, levemente elevadas (IIa), completamente planas (IIb) o levemente deprimidas (IIc).

Tipo 0-III: Lesiones no polipoides con una úlcera evidente (Excavadas).

La clasificación de París (**Figura 1**) debe considerarse parte de la terminología endoscópica estándar y reflejarse en los informes endoscópicos. Estos tipos a menudo consisten en formas mixtas, por ejemplo, tipo 0-IIa+IIc sería una lesión plana y elevada con una depresión central. Para diferenciar las lesiones 0-IIa

(plano-elevadas o levemente elevadas) de las 0-Is (sésiles) se utiliza como punto de corte una altura de 2,5mm (equivalente a la altura de una pinza de biopsia endoscópica cerrada) en epitelio columnar (esófago de Barrett, estómago y colon), y de 1,2mm en epitelio escamoso esofágico (equivalente al grosor de una mandíbula de una pinza de biopsia) (**Figura 2**). Para diferenciar las lesiones 0-IIc (planas deprimidas) de las 0-III (excavadas) se utiliza como punto de corte 1,2mm para las lesiones de epitelio columnar y 0,5mm para el epitelio escamoso (**Figura 3**), siendo la distinción definitiva la histológica, observándose en la lesión excavada una discontinuidad clara en la capa epitelial, con una muscularis mucosa interrumpida (25).

Las implicaciones clínicas de la clasificación se centran principalmente en la evaluación de la resecabilidad endoscópica. Las lesiones que claramente protruyen en la luz (tipo 0-I) y aquellas que crecen predominantemente al nivel de la mucosa circundante (tipo 0-II) son usualmente susceptibles de resección endoscópica. En el tipo ulcerado (tipo 0-III), existe un mayor riesgo de infiltración profunda, lo que, por un lado, dificulta técnicamente la resección endoscópica, pero por otro lado, también se asocia con un mayor riesgo de metástasis ganglionar, por lo que la recomendación en estos casos sería la cirugía con linfadenectomía. Para las lesiones tipo II, también se han descrito hallazgos combinados, y el componente deprimido 0-IIc generalmente se asocia con un comportamiento más agresivo. En cuanto a la distribución topográfica, las lesiones tipo 0-I y 0-II (exceptuando la 0-IIb) son frecuentes en el colon y recto, mientras que los tumores tipo 0-II (incluyendo la 0-IIb) se encuentran predominantemente en el esófago y el estómago. Las lesiones tipo III son relativamente raras y se encuentran más frecuentemente en el esófago (25).

En el colon y recto encontramos con frecuencia lesiones de extensión lateral o LST (“laterally spreading tumor”) descritas por Kudo y que son lesiones no pediculadas de al menos 10mm que presentan una extensión lateral con crecimiento horizontal mayor que el vertical. En estas lesiones es fundamental evaluar el aspecto de la superficie, dividiéndolas en lesiones de superficie

granular o no granular, categorizándose clásicamente en 4 subtipos: lesiones granulares homogéneas o nodulares mixtas o lesiones no granulares planas o pseudodeprimidas. Esto es muy importante ya que las diferentes morfologías asocian diferentes riesgos de invasión submucosa profunda como se puede observar en la [Figura 4 \(27,28\)](#).

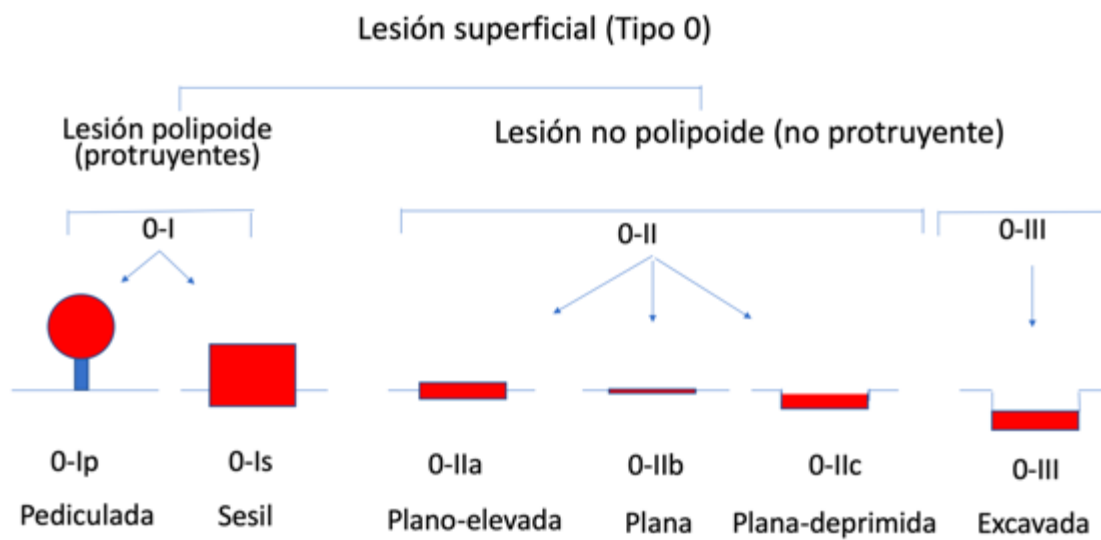


Figura 1. Clasificación de París, adaptado de (25)

PUNTO DE CORTE PARA DIFERENCIAR LESIONES O-Is Y O-IIa

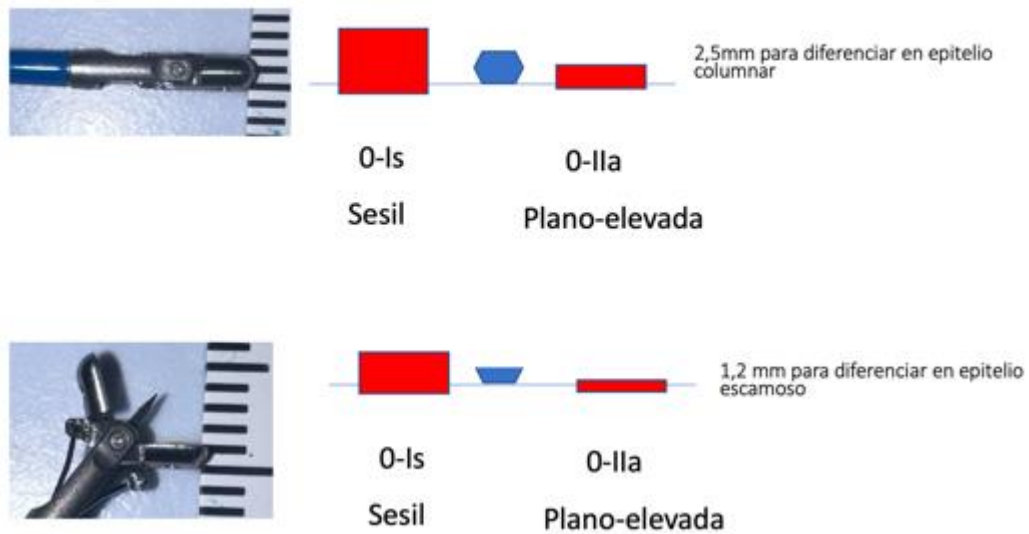


Figura 2. Diferenciación práctica entre lesiones O-IIa y O-Is utilizando una pinza de biopsia endoscópica. Figura elaborada por el autor.

PUNTO DE CORTE PARA DIFERENCIAR LESIONES O-IIc Y O-III

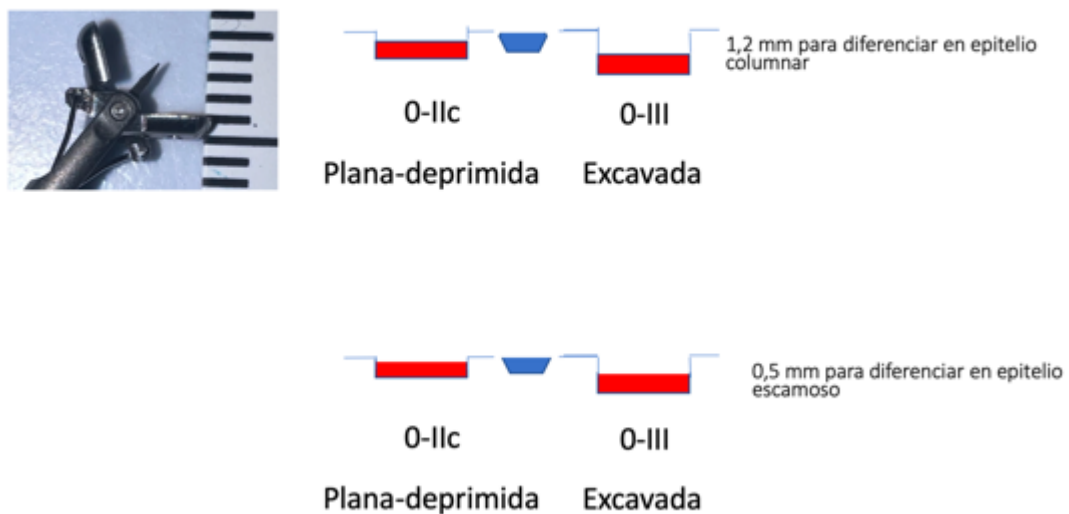


Figura 3. Diferenciación práctica entre lesiones O-IIc y O-III. Figura elaborada por el autor.

Morphology according to Paris Classification	Risk of deep SMI
LST-G homogeneous type (0-IIa) 	0.5% (CI 0.1%-1.0%)
LST-G mixed nodular type (0-IIa + Is) 	10.5% (CI 5.9%-15.1%)
LST-NG flat type (0-IIa) 	4.9% (CI 2.1%-7.8%)
LST-NG pseudodepressed type (0-IIa + IIc) 	31.6% (CI 19.8%-43.4%)

DOI: 10.4253/wjge.v14.i3.113 **Copyright** ©The Author(s) 2022.

Figura 4. Riesgo de invasión submucosa profunda según la clasificación de Paris para las lesiones de extensión lateral en colon y recto. Tomado de referencia (27)

8.2.4. Técnicas de cromoendoscopia y magnificación óptica

El desarrollo de endoscopios de alta definición con capacidad de magnificación óptica junto con el uso de cromoendoscopia digital y tinción ha permitido estudiar la microanatomía de la mucosa gastrointestinal in vivo.

La tecnología de banda estrecha conocida como “Narrow Band Imaging” (NBI) funciona filtrando la luz de iluminación para eliminar el componente rojo y estrechando el ancho de banda espectral de la luz azul y verde. De este modo, se proporciona una imagen de alta resolución de las redes capilares ya que la hemoglobina absorbe los colores azul y verde y refleja el rojo, creando un gran contraste con el entorno. Por ello, esta tecnología permite visualizar los vasos capilares superficiales con alto contraste y ha supuesto un avance significativo en el campo de la imagen endoscópica desde su comercialización en el 2008.

La introducción del NBI marcó el inicio de la cromoendoscopia digital que, además de ver el patrón capilar (patrón vascular o capilar), en el epitelio columnar permite observar también de forma indirecta la arquitectura glandular (patrón de superficie)(29–31) como se muestra en la [Figura 5](#).

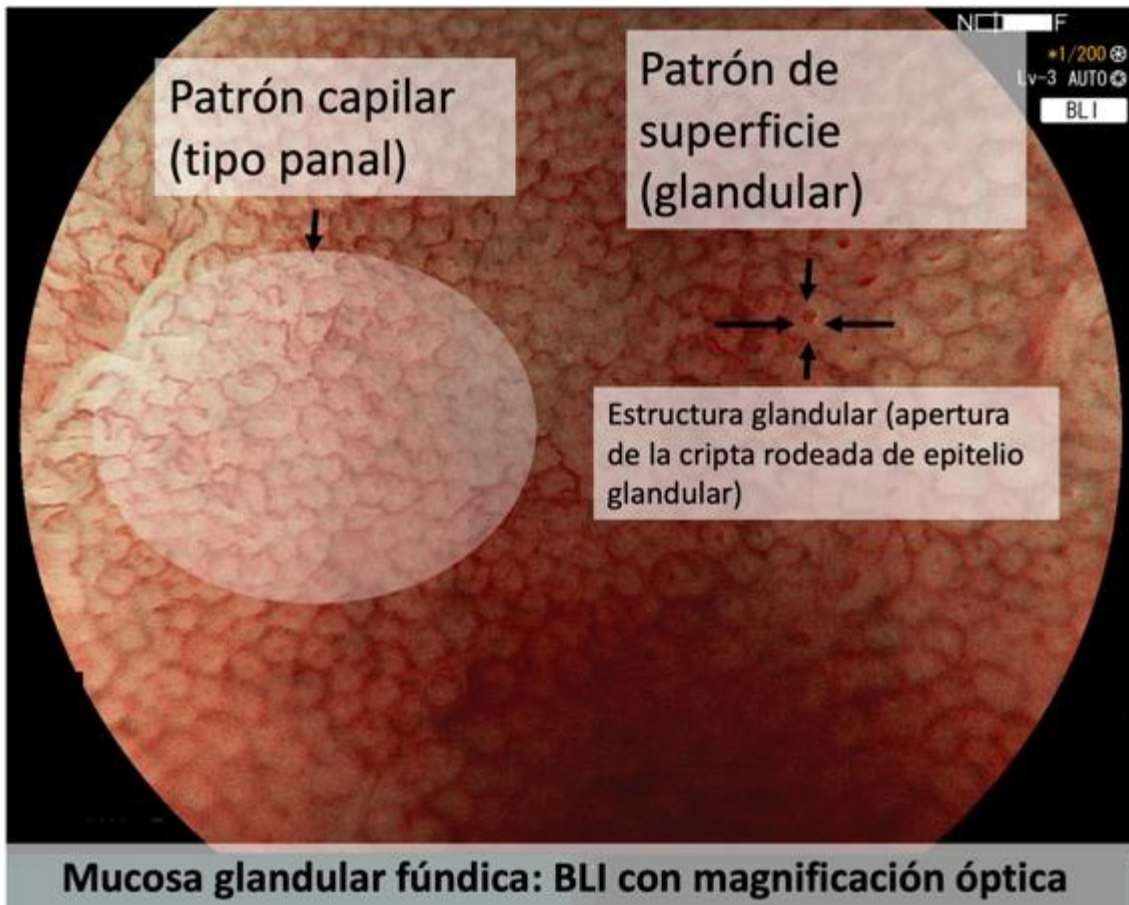


Figura 5. Evaluación del patrón capilar y de superficie (glandular) con cromoendoscopia virtual (BLI) en la mucosa glandular fúndica (ejemplo). Figura elaborada por el autor.

Otro tipo de cromoendoscopia es la de tinción que utiliza colorantes con o sin acción biológica que también crean contraste entre el epitelio glandular y el orificio de la cripta glandular o resalta el epitelio, dependiendo de la histología de la superficie donde se aplique.

En términos generales, podemos decir que la caracterización a través del diagnóstico óptico endoscópico incluye una valoración del patrón de superficie y/o capilar mediante técnicas avanzadas de cromoendoscopia y la evaluación de la presencia o ausencia de signos de invasión profunda de acuerdo a la irregularidad o pérdida del patrón normal (32,33). Con ello, la valoración endoscópica pre-resección incluiría la detección de lesiones, la caracterización de las mismas (patrón de superficie y/o capilar regular/irregular/ausente o amorfo) y la delimitación de los márgenes o extensión de la lesión visible (32).

En la **Tabla 4** resumimos los sistemas de cromoendoscopia virtual y los colorantes más habituales en la práctica habitual endoscópica.

TÉCNICA DE CROMOENDOSCOPIA	TIPO	VENTAJAS	DESVENTAJAS	APLICACIONES CLÍNICAS ACTUALES
VIRTUAL	NBI, BLI, I-scan OE (luz “azulada”)	No requiere la aplicación de colorantes. Mejora la visualización del patrón capilar.	Equipos no disponibles en todas las unidades	Detección, caracterización y delimitación de márgenes de neoplasias precoces gastrointestinales en general
	LCI, TXI (Realce de color o textura)	No requiere la aplicación de colorantes. Luz clara que facilita la visión en profundidad	En equipos de última generación	Detección y delimitación de lesiones
	RDI (Realce de los vasos y del punto de	Facilita la identificación del punto de hemorragia.	En equipos de última generación	Detección de vasos sangrantes durante el procedimiento endoscópico

	sangrado)			
DE TINCIÓN (COLORANTES)	Ac. Acético 2-3%	Fácil de conseguir, disponible en todos los hospitales	Puede ser irritante y generar broncoespasmo	Detección, caracterización y delimitación de lesiones en el E. Barrett y gástricas. Detección y delimitación de lesiones serradas colorrectales
	Lugol 1%	Se adhiere a células escamosas no queratinizadas, perdiendo color en el epitelio displásico (color rosa)	Irritante, requiere tiosulfato sódico como antagonista al acabar el procedimiento. Alergia al yodo	Útil para detectar y delimitar neoplasias escamosas

	Azul de metileno 0,4%	Fácil de conseguir, disponible en todos los hospitales	Se absorbe por los núcleos celulares. Requiere limpiar la lesión y eliminar el moco. Puede ser difícil de limpiar del endoscopio o colorear el campo de trabajo	Mejora la detección de lesiones planas y deprimidas gastrointestinales. Caracterización y delimitación de lesiones. No se absorbe en el tejido desdiferenciado o por lo que permite delimitar neoplasias invasivas
	Índigo carmín 0,4%	Realza los contornos y los cambios en la superficie de las lesiones	Puede ser difícil de limpiar del endoscopio o colorear el campo de trabajo	Mejora la detección de lesiones planas y deprimidas gastrointestinales. Caracterización y delimitación de lesiones

	Violeta de genciana (cristal violeta) 0,05%	Realza el patrón glandular epitelial	Se absorbe por los núcleos celulares. Puede ser difícil de limpiar del endoscopio o colorear el campo de trabajo. Requiere de una limpieza exhaustiva de la superficie y eliminar el moco además de 30-60 segundos para la tinción.	Caracterización de neoplasias colorrectales
--	---	--------------------------------------	---	---

Tabla 4. Métodos de cromoendoscopia virtual y con colorantes

Aparte de los filtros de luz para la cromoendoscopia virtual, los nuevos endoscopios también tienen la opción de magnificación óptica con alto poder de resolución, con variaciones según el fabricante. El concepto de magnificación endoscópica puede ser a veces confuso, ya que depende también del tamaño del monitor. Para tener una idea básica, un gastroscopio estándar (por ejemplo Fujifilm EG-760R) tiene una magnificación estándar de 40 veces el tamaño real en un monitor de 19 pulgadas, mientras que el endoscopio de esa misma serie con capacidad de magnificación óptica (EG-760Z) tiene una magnificación de hasta 135x, por lo que en este caso la magnificación sería de alrededor de 3,5 veces superior a la estándar. En España la casa comercial Olympus tiene endoscopios con near focus en los que la magnificación es una combinación de magnificación óptica y digital, dando una imagen ampliada de 100x aproximadamente en la última serie disponible. Otras casas comerciales también presentan sistemas similares con magnificación disponible en España. Si definiéramos la máxima resolución endoscópica como la estructura más pequeña que puede ser visualizada cuando el endoscopio se ha acercado hasta el punto de máximo enfoque, para poder identificar los microcapilares haría falta una resolución de aproximadamente 8 μm (33–35) que es la que se consigue a una distancia de enfoque (entre 3-4mm habitualmente) a máxima magnificación (135-140x)(33).

La posibilidad de combinar la magnificación óptica con la cromoendoscopia permite realizar un estudio en vivo y en tiempo real de la microanatomía endoscópica mediante la visualización del patrón de superficie y el patrón capilar. Incluso es posible identificar el movimiento del paso de hematíes en la microcirculación cuando se utiliza el máximo poder de resolución de los nuevos endoscopios. Para mantener el enfoque y contrarrestar los movimientos del paciente o del propio endoscopio, se recomienda utilizar capuchones en el

extremo distal del endoscopio para realizar un diagnóstico óptico apropiado (33,35)

8.2.4.1. Diagnóstico óptico de neoplasias precoces esofágicas

La mucosa esofágica normal tiene entre 500-800 μm de grosor, está compuesta por epitelio escamoso estratificado no queratinizado y una lámina propia que contiene bucles capilares intrapapilares (IPCL) sin otras estructuras visibles en su superficie que es lisa (33) (Figura 6). Las irregularidades observadas en estos bucles capilares son esenciales para la caracterización del carcinoma de células escamosas tempranas(36), para lo cual se utiliza habitualmente la clasificación de la Japan Esophageal Society (JES) (18) que se basa en imágenes realizadas con cromoendoscopia virtual y con magnificación óptica y que evalúa la irregularidad, tortuosidad, cambios en el calibre y formas variadas (Figura 7). La clasificación de la JES permite una alta precisión diagnóstica y una buena predicción del nivel de invasión (Tabla 5) similar al obtenido con la ecoendoscopia de alta frecuencia (minisondas)(37) que se utiliza en centros especializados japoneses pero no en nuestro entorno. Para identificar este tipo de neoplasias precoces y delimitar los márgenes de las mismas, el lugol también es útil aunque en nuestra práctica habitual no lo utilizamos porque es una sustancia que puede ser irritante y, habitualmente,, con la cromoendoscopia virtual se consigue una buena caracterización y delimitación de estas lesiones.

En el caso del esófago de Barrett, la estructura es de epitelio columnar similar al estómago. Se recomienda evaluar con luz azulada (NBI, BLI) el patrón capilar y de superficie, y luego con cromoendoscopia con ácido acético para evaluar el patrón de superficie (teniendo en cuenta el orden, ya que el ácido acético luego impide valorar el patrón capilar adecuadamente), pudiéndose utilizar clasificaciones como BING cuando se utiliza cromoendoscopia virtual con luz azulada, o PREDICT al realizar cromoendoscopia con ácido acético, en

la que se observa pérdida de la reacción acetoblanca en las zonas sospechosas (38,39).

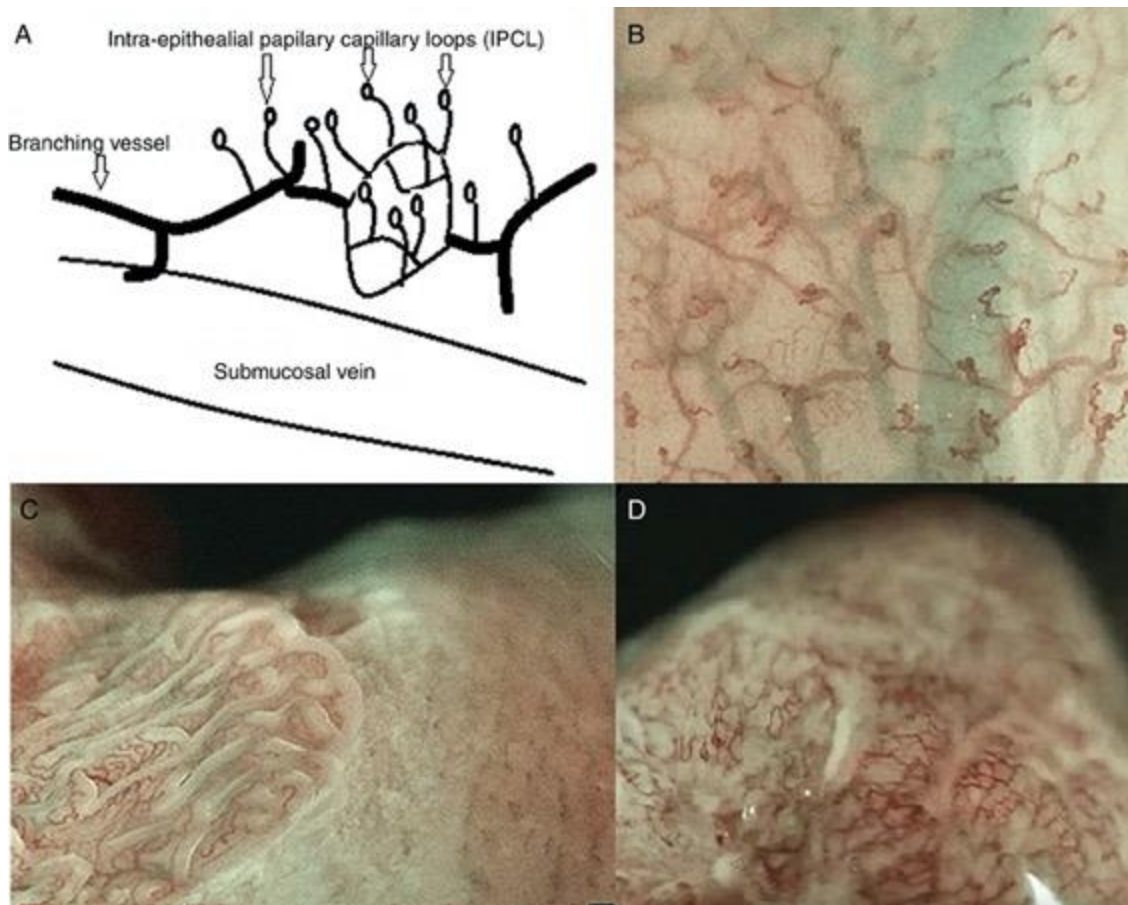


Figura 6. Micronanatomía endoscópica de la mucosa esofágica. (A) Arquitectura microvascular de la mucosa, que drena en la vena submucosa. Los IPCL (intrapapillary capillary loops) corren adyacentes a la membrana basal del epitelio escamoso esofágico y pueden reflejar cambios morfológicos de la papila epitelial, por ejemplo, en casos carcinoma epidermoide (carcinoma escamoso). (B) Microanatomía de la mucosa esofágica normal bajo observación con BLI (imágenes de luz azulada, Fujifilm) con aumento. Los vasos ramificados son cian, y los pequeños capilares son marrónáceos. (C) El epitelio columnar de un esófago de Barrett no displásico se ve en contraste con el epitelio escamoso esofágico blanquecino circundante. La estructura de la micro-superficie muestra un patrón mucoso regular (rizado y tubular) sin irregularidades (BLI con observación de aumento medio). (D) BLI con alto aumento de un adenocarcinoma de Barrett con infiltración de 500µm en la capa submucosa. Se observan capilares irregulares y no es posible reconocer el patrón mucoso. Tomado de referencia (33).

IPCL normales

A



Normal, inflamación (esophagitis) o DBG

Vasos anormales (irregulares y/o dilatados)

Nivel de invasión (DAG o carcinoma escamoso invasivo)

B1



Mantienen forma de bucle similar a IPCL



T1a-EP o T1a-LP

B2



Pierden la forma de bucle



T1a-MM o T1b-sm1

B3



Similar al B2 pero >3 veces más grandes



T1b-sm2 o mayor

Figura 7. Clasificación JES de los vasos por cromoendoscopia con magnificación según la sociedad japonesa de esófago. Adaptado de (18,33). IPCL, intrapapillary capillary loops; DBG, displasia de bajo grado; DAG, displasia de alto grado; EP, epitelial; LP, lámina propia; MM, muscularis mucosa; sm1, submucosa superficial; sm2 submucosa profunda

Valores diagnósticos de vasos tipo B (Clasificación JES) en la estimación de la invasión de carcinomas escamosos esofágicos superficiales					
Diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Exactitud
NBI-EM	(95% IC)	(95% de IC)	(95% IC)	(95% IC)	(95% IC)
B1 (T1a-EP o T1a-LP)	97 (93,8-99,3)	72,9 (58,2-84,7)	92,4 (87,4-95,9)	89,7 (75,8-97,1)	91,9 (87,4-95,2)
B2 (T1a-MM o T1b-sm1)	75 (55,1-89,3)	96,2 (92,3-98,4)	75 (55,1-89,3)	96,2 (92,3-98,4)	93,4 (89,1-96,3)
B3 (T1b-SM2)	55 (31,5-76,9)	100 (98,1-100)	100 (71,5-100)	95,5 (91,6-97,9)	95,9 (92,1-98)

Tabla 5. Predicción del nivel de invasión del carcinoma escamoso esofágico superficial basado en la morfología de los vasos (tipo B de la Clasificación JES). Adaptado de referencia (18). NBI-EM, NBI con endoscopia de magnificación; EP, epitelial; LP, lámina propia; MM, muscularis mucosa; sm1, submucosa superficial; sm2 submucosa profunda; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

8.2.4.2. Diagnóstico óptico de neoplasias precoces gástricas

La mucosa gástrica, con una transición histológica gradual desde las glándulas cardíacas proximales hasta las glándulas oxínticas y pilóricas distales, está revestida por una capa simple de células epiteliales columnares (de 20 a 40 μm de altura) que se invaginan formando fositas gástricas (fovéolas), lo que proporciona acceso a las glándulas gástricas de la lámina propia al lumen gástrico. Desde el punto de vista vascular, presenta una red capilar subepitelial (SECN) en forma de panal de abeja en la mucosa del cuerpo y fondo gástrico y en forma de espiral en la mucosa del antro gástrico. Estos vasos capilares se encuentran conectados por una red de vénulas colectoras que pueden visualizarse cuando la mucosa no presenta cambios inflamatorios (patrón RAC de *regular arrangement of collecting venules*)(40). La presencia de glándulas

tubulares simples y rectas conocidas como glándulas fúndicas (oxínticas) en el cuerpo y fondo permite ver el orificio de apertura de la cripta (AC) junto a su epitelio marginal (MCE), siendo el grosor mucoso entre 400 a 1500 μm a este nivel, mientras que las glándulas pilóricas contienen glándulas extensamente enrolladas que no permiten ver la AC, solo unos vasos tortuosos en forma de espiral (33,35) (Figuras 8 y 9).

La cromoendoscopia virtual con imagen de luz azulada (tipo NBI o BLI) junto a la magnificación óptica permiten identificar la estructura glandular gástrica y la red capilar además de identificar los signos endoscópicos de gastritis atrófica o de metaplasia intestinal (Figura 10) que son fundamentales ya que su presencia es un marcador óptico de riesgo para el desarrollo de lesiones displásicas o carcinomas(32,33,35).

Mediante cromoendoscopia virtual con magnificación también se podría identificar endoscópicamente el cáncer gástrico precoz, utilizando el algoritmo conocido como Diagnóstico Simple con Endoscopia de Magnificación para Cáncer Gástrico (MESDA-G de *Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer*) (Figura 11) basado en la clasificación del patrón de vasos y de superficie (V/S, Figura 12) con una exactitud diagnóstica del 79-95% (41–43). En esta clasificación, se evalúan los vasos y el aspecto de la superficie describiéndolos en tres patrones: regular, irregular o ausente. El patrón regular de vasos se considera cuando los capilares tienen una forma uniforme que puede ser en bucle cerrado (poligonal o panal) o en bucle abierto con morfología homogénea, distribución simétrica y disposición regular. En el patrón irregular los vasos son también en bucle cerrado o abierto pero tortuosos, ramificados o de formas extrañas, con distribución asimétrica y disposición irregular. Si el patrón vascular no se visualiza debido a la presencia de una sustancia blanca opaca (WOS) se describe como ausente. En el patrón regular de superficie se observa una morfología homogénea, distribución simétrica y disposición regular. En el patrón irregular la morfología es heterogénea, con distribución asimétrica y disposición irregular. Si no se observa el epitelio marginal de la cripta (“zona blanca”) entonces se clasifica

como ausente(41). Estos cambios pueden ir cambiando conforme progresa la histología de la lesión, como mostramos en el ejemplo de la [Figura 13](#).

Con respecto a la predicción de invasión profunda, en un estudio surcoreano analizaron retrospectivamente 427 neoplasias precoces gástricas con biopsias previas de DAG observando en el análisis multivariado los siguientes signos endoscópicos de invasión submucosa profunda: la superficie nodular (OR 13,051), fibrosis submucosa (OR 3,958) y tamaño $\geq 10\text{mm}$ (OR 6,652) (44). En un estudio retrospectivo japonés analizaron 853 cánceres gástricos precoces resecados, identificando como signos endoscópicos de invasión profunda en el análisis multivariado: los márgenes elevados (OR 6,221), enrojecimiento marcado (OR 2,087), superficie irregular (OR 2,306) y tamaño mayor a 3cm (OR 4,937)(45). En otro estudio retrospectivo utilizando signos endoscópicos clásicos descritos como la convergencia de pliegues o la interrupción brusca de pliegues convergentes en la lesión, el engrosamiento o abultamiento de pliegues en la lesión ("clubbing"), la superficie irregular o la elevación marcada de los márgenes, se observó una predicción de invasión submucosa profunda con una exactitud del 78% (46) . También se han descrito como signos de invasión profunda el signo de no extensión (secundario a engrosamiento y rigidez) (47), el tamaño superior a 3cm en lesiones protruyentes, el componente deprimido o superficie irregular en las lesiones 0-IIa, el aspecto de tumor submucoso alrededor de una lesión 0-IIc, enrojecimiento, irregularidad o nodularidad en lesiones 0-IIc (48–50),

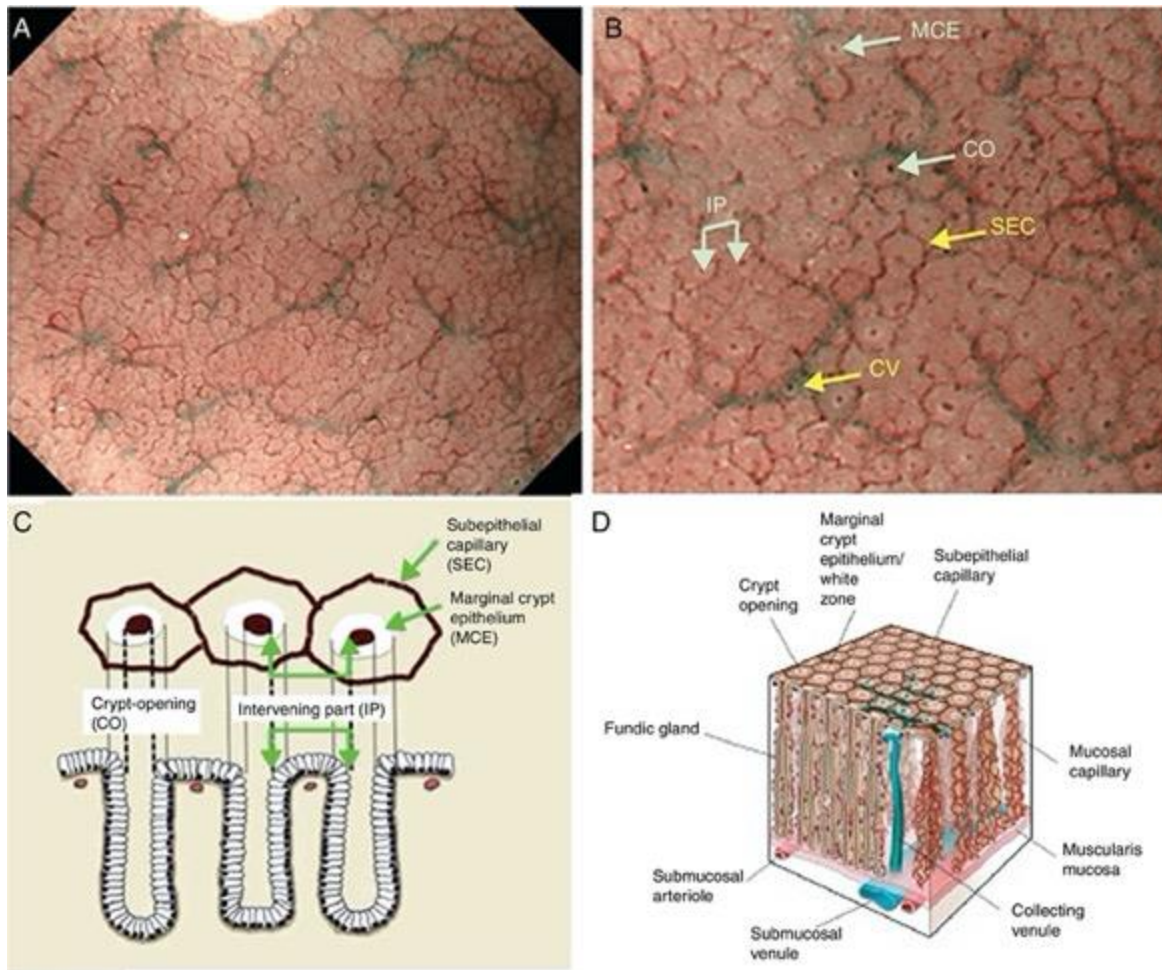


Figura 8. (A) Microanatomía normal de la mucosa corpo-fundica (glándulas fúndicas) bajo observación con NBI con magnificación. (B) Red de capilares subepiteliales (SECN) en forma de panal y vénulas colectoras (CV). Estructura de la micro-superficie: apertura de criptas (crypt-opening, CO) ovaladas en marrón oscuro y epitelio marginal circular de criptas en blanco (MCE). El área entre cripta y cripta se llama la parte intermedia (IP). (C, D) Esquema de la microanatomía normal de la mucosa de las glándulas fúndicas y correlación entre la microanatomía mucosa visualizada endoscópicamente y la arquitectura histológica. Tomado de referencias (33,41)

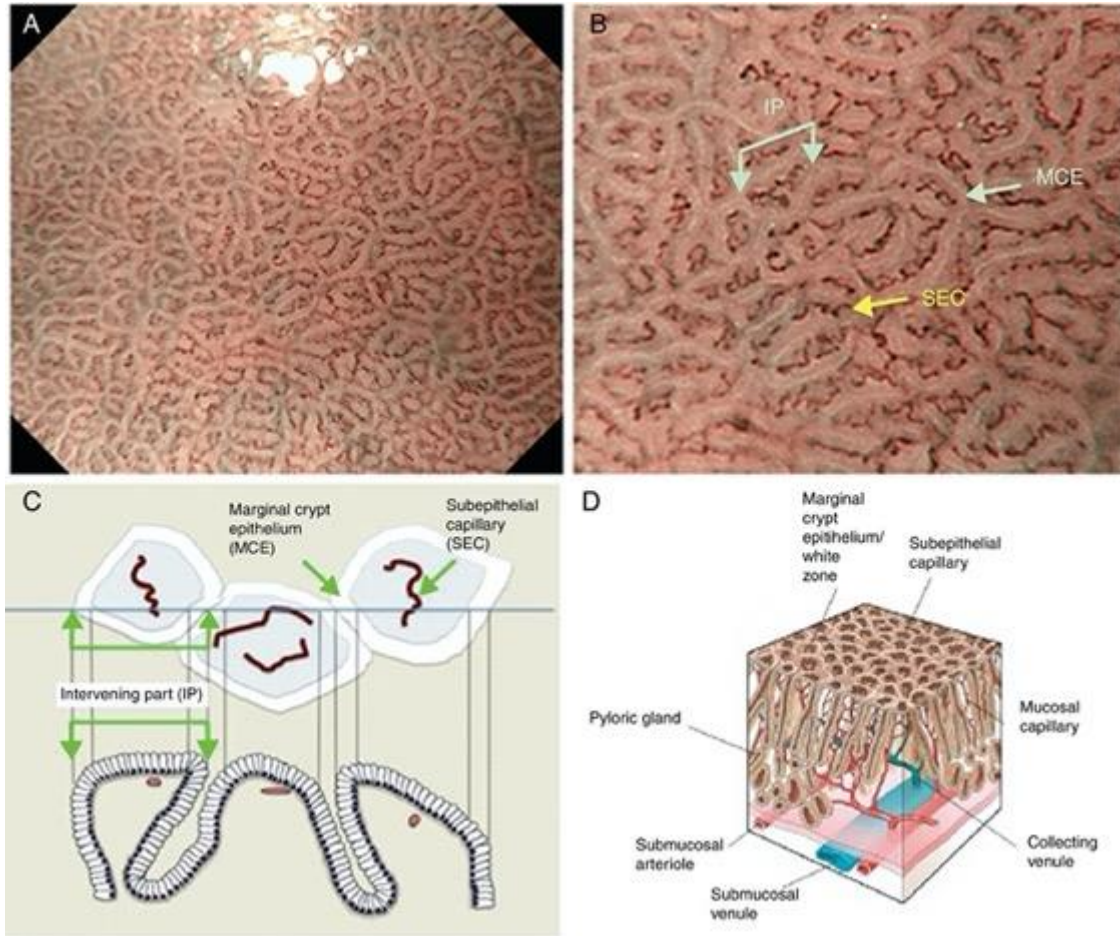


Figura 9. (A) Microanatomía normal de la mucosa de glándulas pilóricas (antro) bajo observación con NBI con magnificación. (B) Arquitectura microvascular: capilar subepitelial (SEC) en forma de espiral. Las vénulas colectoras son difíciles de ver porque están ubicadas en la parte más profunda de la lámina propia de la mucosa. Estructura de la micro-superficie: epitelio marginal de criptas (MCE) regular poligonal o curvado. La apertura de las criptas no se visualiza en la superficie. La parte intermedia (IP) está rodeada por el MCE. (C, D) Esquema de correlación entre la microanatomía mucosa visualizada endoscópicamente y los hallazgos histológicos. Tomado de referencias (33,41)

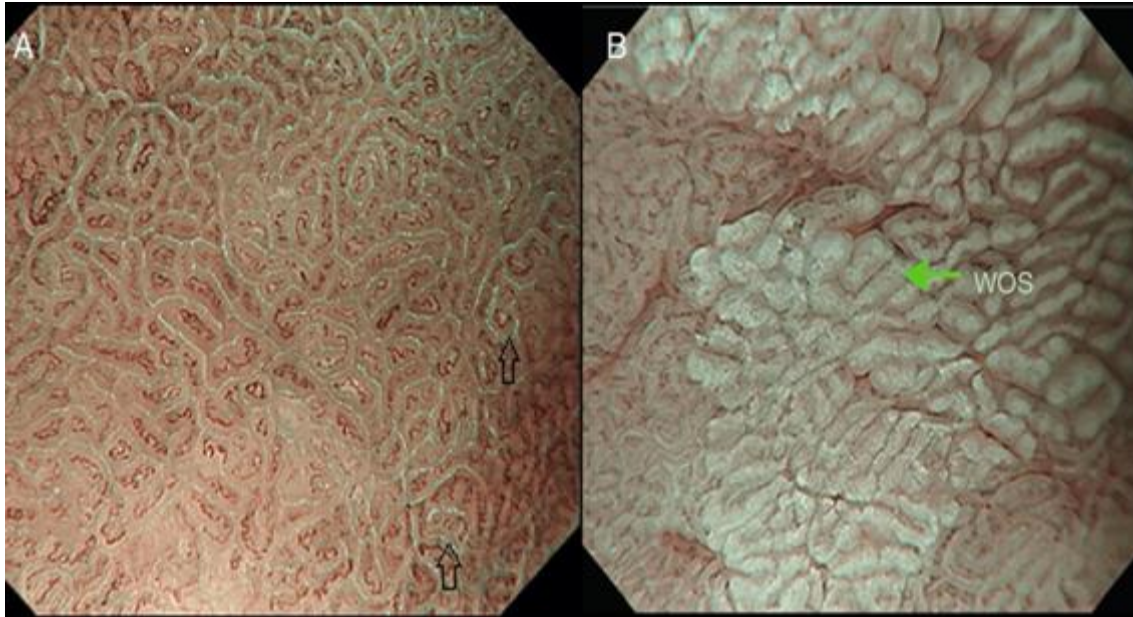


Figura 10. (A) Signo de la cresta azulada (“light blue crest”, LBC). Este fenómeno (reflexión de la luz azulada) es característico de la metaplasia intestinal en el estómago, pero también está presente en la mucosa normal del intestino delgado, como se ve en el duodeno o el íleon. (B) Sustancia blanca opaca (WOS). Es una coloración blanca opaca (flecha) debido a la fuerte dispersión y reflexión de la luz, producida por la acumulación de gotas de lípidos dentro del epitelio superficial en el estómago. Imágenes de referencias (33,41).

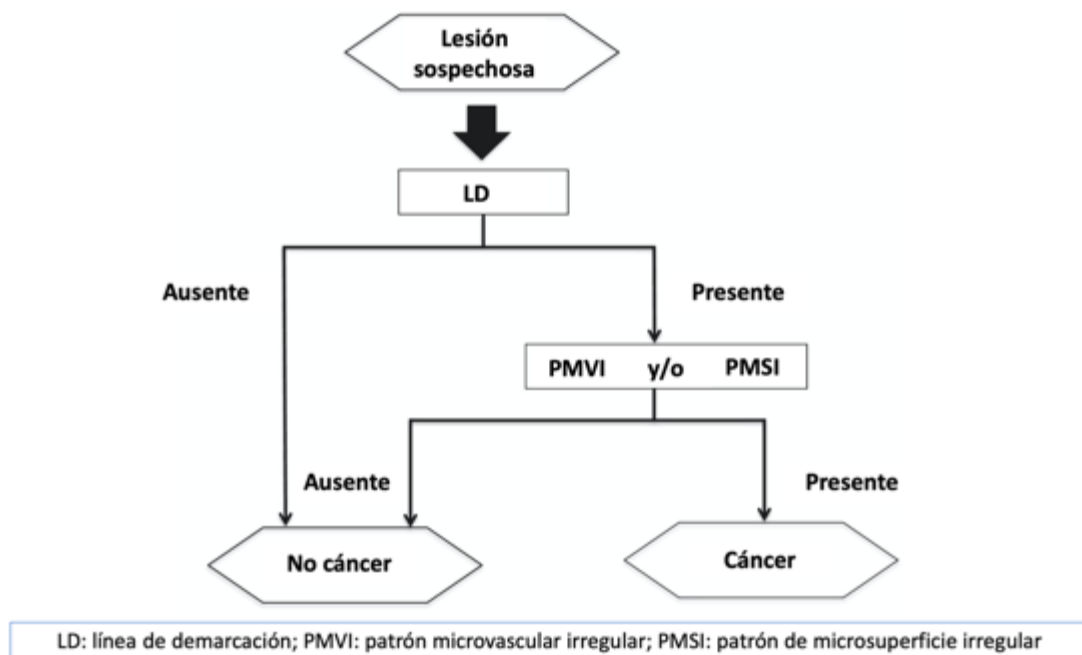


Figura 11. Algoritmo de Diagnóstico Simple con Endoscopia de Magnificación para Cáncer Gástrico (MESDA-G). LD, línea de demarcación; PMVI, patrón microvascular irregular; PMSI, patrón microsuperficial irregular. Tomado de referencia (41)

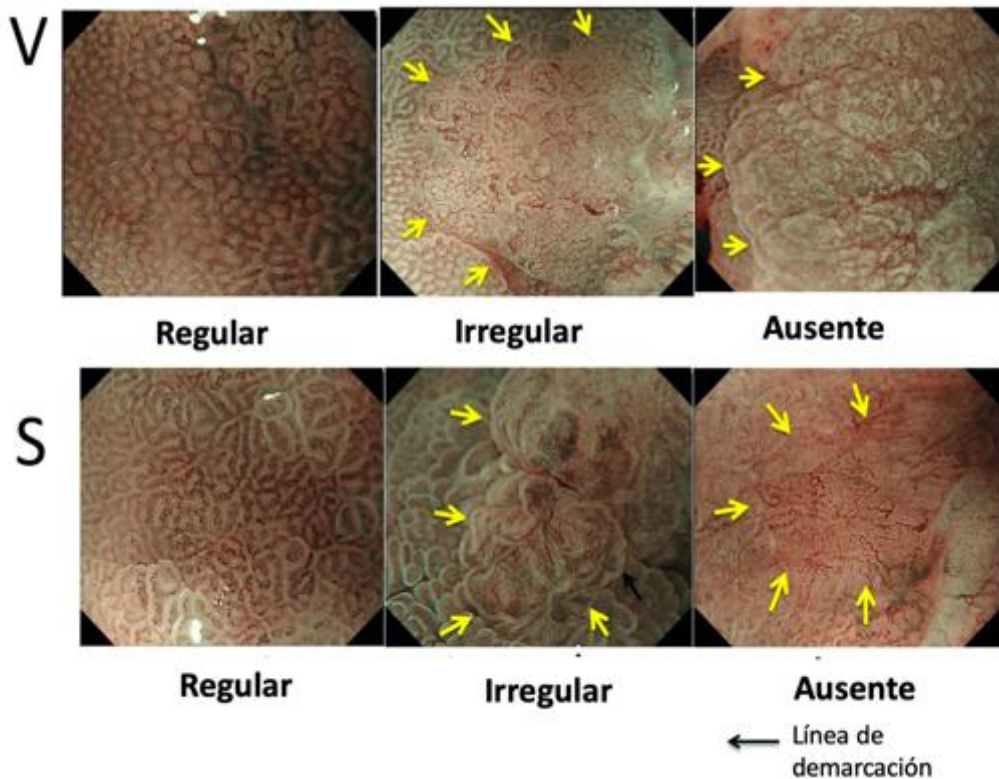


Figura 12. Clasificación de vasos y superficie (VS): El patrón microvascular (V) se clasifica como regular, irregular o ausente; el patrón de la microsuperficie (S) también se clasifica como regular, irregular o ausente. Las flechas indican la línea de demarcación en cada panel. Tomado de referencia (41)

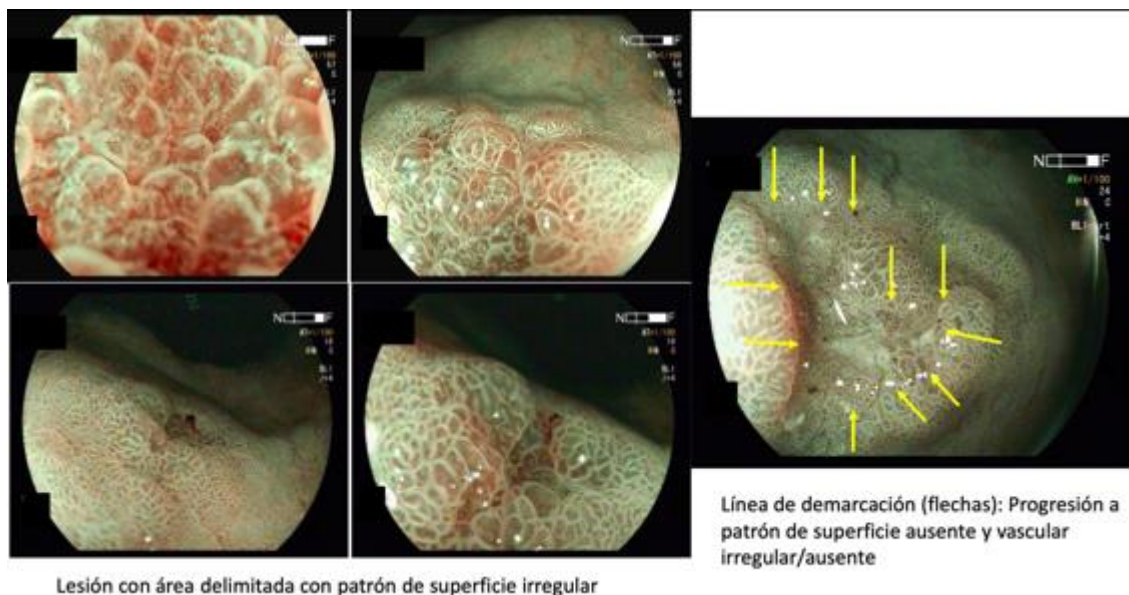


Figura 13. Progresión de un cáncer gástrico precoz. El paciente rechazó inicialmente el tratamiento de la lesión visible (fotos a la izquierda) que ya mostraban un patrón de superficie irregular en un área delimitada (biopsias iniciales DBG, repitiéndose y mostrando solo metaplasia intestinal). La lesión progresó, observándose a la derecha un área delimitada con patrón v/s irregular incluyendo algunas zonas con patrón ausente. La lesión fue resecada mostrando un carcinoma bien diferenciado con invasión submucosa superficial. Figura elaborada por el autor.

8.2.4.3. Diagnóstico óptico de neoplasias precoces colorrectales

La mucosa del intestino grueso tiene una superficie relativamente lisa con criptas de Lieberkühn, presentando múltiples glándulas tubulares similares al cuerpo gástrico que se observan como unas criptas redondeadas al realizar cromoendoscopia, pudiéndose también identificar la red capilar subepitelial en forma de panal de abejas ([Figura 14](#)). Los cambios en el patrón capilar y de superficie se pueden evaluar con la cromoendoscopia, que permitirían caracterizar la lesión para predecir el tipo histológico y el riesgo de invasión profunda, que es determinante para el manejo ya que asocia un riesgo del 11,2% de afectación ganglionar en general y un 2,6% cuando es el único factor de riesgo histológico en la muestra final (esta situación se daría en el 37,9% de los cánceres con invasión submucosa profunda) de acuerdo a un metanálisis que incluyó 67 estudios(51) . La clasificación NICE (NBI International Colorectal Endoscopic Classification, [Figura 15](#)) que se utiliza con NBI (o similar) sin necesidad de magnificación permite caracterizar las lesiones neoplásicas del colon y diferenciar las lesiones hiperplásicas de las adenomatosas con una exactitud 76-87% si se combina con la clasificación WASP (Workgroup serrated polypS and Polyposis classification) que se desarrolló para diferenciar las lesiones hiperplásicas de las lesiones serradas(52). También permite predecir el riesgo de invasión submucosa, teniendo una predicción alta de cáncer invasivo cuando se observa el patrón NICE 3 ulcerado (pérdida del patrón capilar y de superficie) con una exactitud del 77% (53–55).

En cuanto a las lesiones de extensión lateral (LST), las lesiones LST-NG pseudodeprimidas y las LST-G nodulares mixtas son las que presentan mayor riesgo de invasión submucosa (10-31%, ver [Figura 4](#)), por lo que se debe prestar especial atención en estas al momento de realizar la cromoendoscopia, sobre todo en las áreas de riesgo que son las depresiones, los nódulos o las áreas eritematosas y cuando se encuentran a nivel rectal (27,28,53,56–58). El riesgo de invasión submucosa en un LST-G nodular mixto (que representan un

26% de los LSTs, con una distribución casi homogénea a lo largo del colon(57)) es de aproximadamente el 10%, pero este riesgo se incrementa cuando son de localización rectal o cuando presenta un tamaño superior a 4cm, con riesgos incrementados de cáncer oculto con OR 1,02 (IC 95% 1,01-1,03) por cada mm de tamaño, y OR 3,08 (IC 95% 1,62-5,83) para la localización rectal de acuerdo al análisis multivariado de un registro con 693 LST-G nodulares mixtos (59). Los LST-NG planos representan un 33% de los LSTs y suelen localizarse más frecuentemente en el colon proximal (71%) con un riesgo de invasión submucosa del 5%, mientras que los LST-NG pseudodeprimidos, que representan un 5,5%, siguen una distribución casi homogénea a lo largo del colon con un riesgo de invasión submucosa del 31% (ver Figura 4)(57), además los LST-NG pseudodeprimidos tienen una biología más agresiva observándose la presencia de invasión submucosa multifocal en el 46,9% de los casos según un estudio retrospectivo japonés que evaluó 267 LST resecados en bloque incluyendo 96 LST-NG pseudodeprimidos(28).

Cuando se dispone de magnificación óptica y endoscopios con luz azulada tipo NBI, se puede utilizar la clasificación JNET (*Japan NBI Expert Team*, Figura 16), que es similar a la clasificación de NICE pero añade un grado más de irregularidad, que es el patrón JNET2b, el cual es un patrón que puede correlacionarse con lesiones intramucosas (DAG o carcinomas intramucosos) o con invasión submucosa habitualmente superficial (pT1a). Los patrones JNET1, JNET2a y el JNET3 presentan sensibilidades y valores predictivos positivos entre el 70-100%, pero el JNET2b presenta una sensibilidad del 42% con un valor predictivo positivo del 26%, de acuerdo a un estudio retrospectivo japonés con 1402 lesiones documentadas endoscópica e histológicamente(60). Por ello, en los casos en que una lesión con área delimitada y morfología de riesgo presente un patrón JNET2b, es recomendable completar la evaluación del patrón de criptas ("pit pattern" o "Kudo pit pattern", Figura 17) mediante cromoendoscopia de tinción con cristal violeta (o alternativamente índigo carmín) para descartar la presencia del patrón de criptas Vi/Vn, que es el que asocia riesgo de invasión submucosa (el patrón Vn asocia riesgo elevado de invasión profunda). En un estudio prospectivo japonés que incluyó 4215

lesiones, se utilizó la cromoendoscopia con magnificación (con índigo carmín 0,4%, y luego cristal violeta 0,05% si era necesario) observando que aquellas lesiones con patrón Vn o con patrón Vi en un área demarcada (áreas enrojecidas, nódulos o depresiones), predecían la invasión submucosa profunda ($>1000\mu\text{m}$) con una sensibilidad del 85,6%, especificidad del 99,4% y exactitud del 98,8% (58). Las lesiones que no presenten signos de riesgo (NICE 2 o JNET2a o patrón de criptas no invasivo) podrían tratarse mediante resecciones fragmentadas, pero aquellas que presenten una morfología de riesgo, un área JNET2b o Vi, deberían considerarse para resección en bloque ante la posibilidad de focos invasivos ([figura 18](#)) (28,53,54,58,61,62). Cuando la lesión presenta un NICE 3 (o JNET 3) ulcerado la lesión presentaría invasión profunda en el 93% (IC 89,6-96,4%) de los casos (53) a valorar manejo quirúrgico.

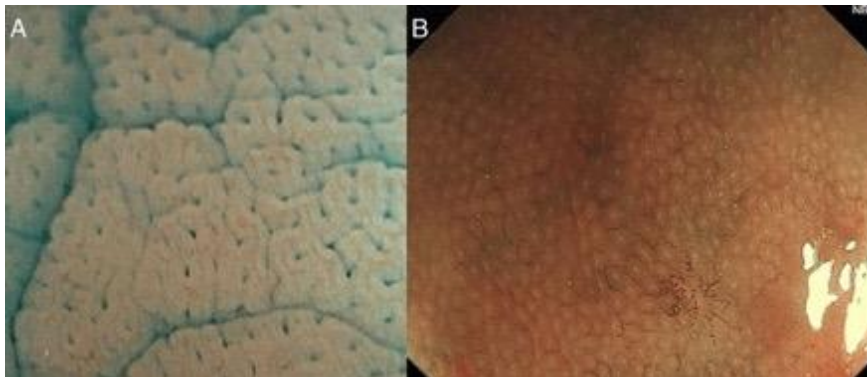


Figura 14 (A) criptas de una mucosa normal colorrectal, cromoendoscopia con índigo carmín. (B) red capilar subepitelial normal, evaluado con NBI. Tomado de referencia (33)

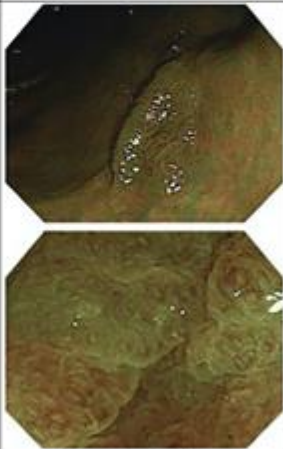
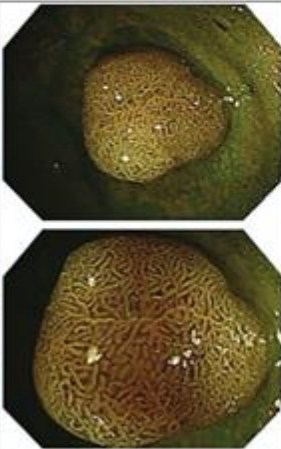
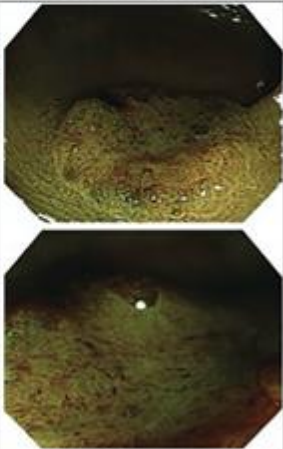
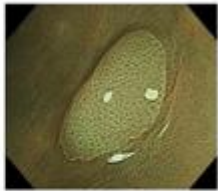
NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) Classification*			
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Color	Similar o ligeramente más claro que alrededor	Más marrón que el tejido de alrededor	Marrón a marron oscuro respect al tejido de alrededor
Vasos	Ninguno o vasos aislados que cruzan la lesión	Vasos marrones alrededor de estructuras blancas**	Áreas de vasos interrumpidos o ausentes
Patrón de superficie	Manchas oscuras o blancas de tamaño uniforme, o ausentes	Estructuras blancas ovales, tubulares o ramificadas**	Amorfo o patron ausente
Histología probable	Hiperplásico***	Adenoma***	Cáncer con invasión submucosa profunda
Ejemplos			
*Puede utilizarse co o sin magnificación (usando NBI, BLI, I-scan OE o similar) ** Estas estructuras (regulares o irregulares) representarían las criptas y el epitelio glandular ***El tipo 2 consiste en la clasificación de Viena 3, 4 y 5 superficial (adenoma con dysplasia de bajo o alto grado o invasión submucosa superficial)			

Figura 15. . Clasificación de NICE, modificado de referencia (55).

	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 3
Patrón vascular	Invisible*	Calibre regular Distribución regular (patrón en malla/espiral)**	Calibre irregular Distribución variable	Área de vasos sueltos Vasos gruesos Interrumpidos
Patrón de superficie	Manchas oscuras o blancas regulares Similar a la mucosa de alrededor	Regular (tubular/ramificado/papilar)	Irregular u oscuro	Áreas amorfas
Histología probable	Pólipo hiperplásico Lesión serrada sésil	Lesión con Displasia de bajo grado	Lesión con Displasia de alto grado o invasión submucosa superficial***	Cáncer con invasión submucosa profunda
Ejemplo				

* Si hay un patrón vascular, es similar al de la mucosa de alrededor

** Los microvasos están distribuidos en un patrón punteado y bien ordenado

*** Podría incluir casos de invasión submucosa profunda

Figura 16. Clasificación JNET, tomado de referencia (54)

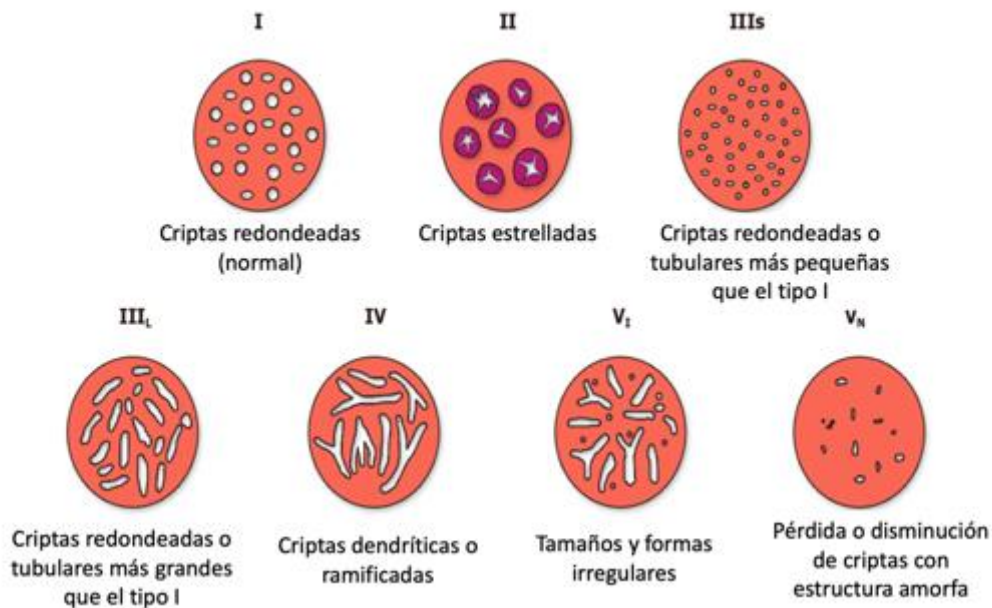


Figura 17. Clasificación de Kudo, patrón de criptas, tomado de referencia (63)

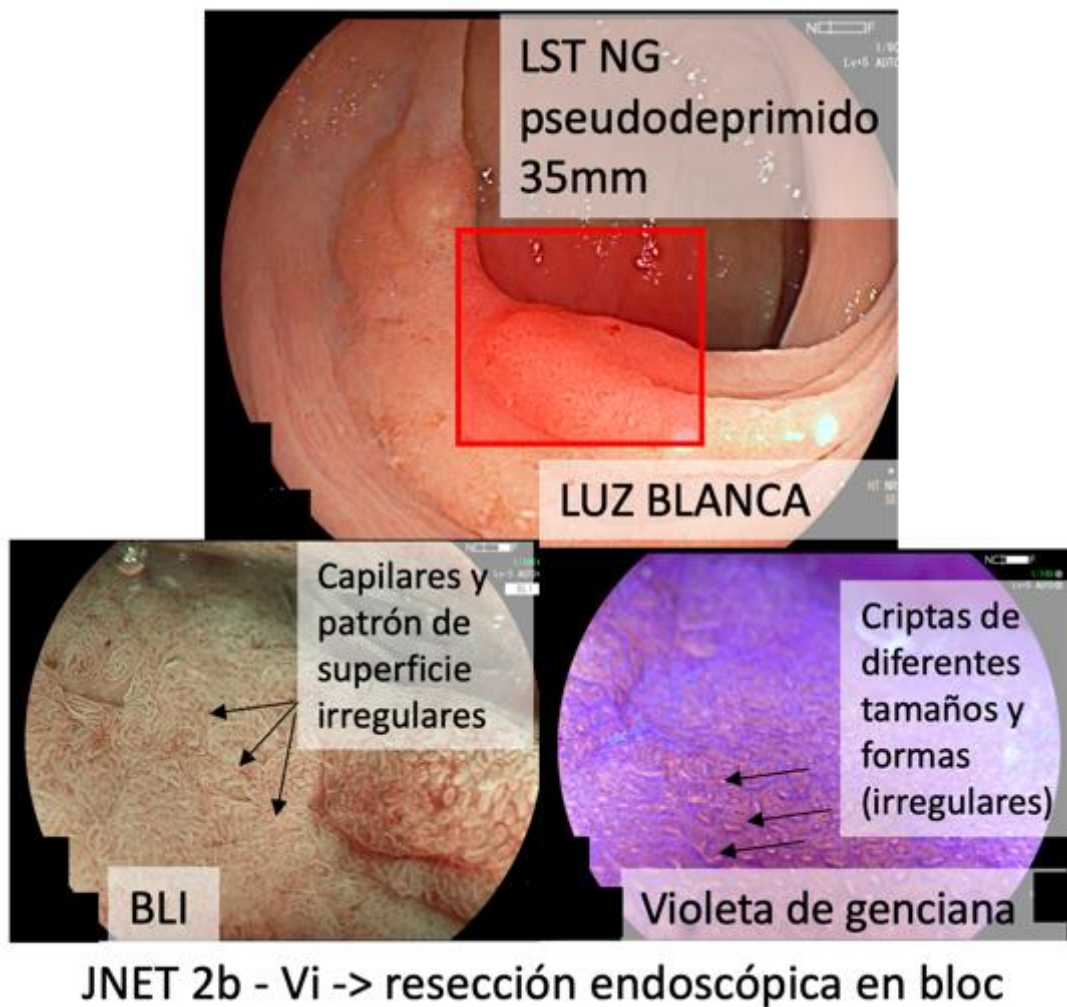


Figura 18. Lesión de extensión lateral no granular (LST-NG) pseudodeprimida evaluada con luz blanca, y cromoendoscopia con BLI y magnificación óptica y cristal violeta 0,05%. Se identificó un área demarcada (pseudodepresión) con patrón JNET2b y Vi, por lo que se decidió realizar una disección submucosa en bloque. Figura elaborada por el autor

8.2.5. Rol de otras pruebas complementarias en el diagnóstico y evaluación pre-resección de las neoplasias precoces

Debido a los buenos resultados mostrados con el diagnóstico óptico utilizando la endoscopia con magnificación y cromoendoscopia virtual y/o con tinción, el papel de otras modalidades de estadificación como la ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE), la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RMN) o el PET-TC, es limitado. En casos seleccionados

de lesiones con alto riesgo de carcinoma invasivo y afectación a distancia podría interesar utilizar alguna de estas técnicas para realizar un estudio de extensión locorregional y a distancia.

En el carcinoma escamoso esofágico, la tasa de sobreestadificación de la USE para lesiones pTis–T1a fue del 39.5 % en un estudio retrospectivo (64). La USE y endoscopia de magnificación con NBI mostraron resultados comparables en un meta-análisis que incluye 7 estudios con 754 pacientes (65), observándose en algún estudio mayor sensibilidad y precisión de la técnica endoscópica para distinguir m1–m2 de m3/sm1 y de invasiones más profundas(66). En el caso del esófago de Barrett, la USE no ha demostrado ningún beneficio para determinar el nivel de afectación(67).

En las lesiones gástricas de bajo riesgo de afectación ganglionar (ausencia de ulceración o histología diferenciada) el estudio basal con TC o PET-TC o USE es también debatible dada la baja rentabilidad. Además, la presencia de adenopatías perigástricas puede ser un hallazgo no patológico que puede confundir. Las tasas de sobreestadificación e infraestadificación para los tumores gástricos con afectación submucosa parece rondar el 30%, con tasas de error diagnóstico también de alrededor del 30% para lesiones ≥ 2 cm o lesiones ulceradas(68).

A nivel rectal el estudio con pruebas de imagen debería plantearse solo en lesiones sugestivas de malignidad con riesgo de invasión submucosa. Incluso en ese escenario, la rentabilidad de la USE o la RMN para diferenciar el estadio T1 de T2 es muy limitada con tendencia a la sobreestadificación, que puede repercutir en sobretratamientos (69). Por lo tanto, debería limitarse su uso a criterio del centro, para casos en los que el diagnóstico óptico endoscópico apoye la posibilidad de que se trate de un pólipo maligno rectal(70,71).

8.3. Resección endoscópica. Principios y técnicas.

8.3.1. Principios de electrocirugía: corte y coagulación

Conocer los principios básicos de la diatermia es obligatorio para los endoscopistas ya que un buen manejo de la electrocirugía puede mejorar los resultados del procedimiento y la seguridad para nuestros pacientes. La electrocirugía utiliza electricidad de alta frecuencia para generar calor en el propio tejido en lugar de aplicar calor desde una fuente externa, mediante electrodos (monopolares o bipolares). Las asas de polipectomía y la mayoría de bisturíes endoscópicos comúnmente utilizados en Occidente son monopolares (la electricidad fluye desde el electrodo activo [asa o bisturí] hasta el electrodo neutro colocado en la piel del paciente, alejado de superficies óseas).

Las unidades de electrocirugía utilizan corriente alterna de alta frecuencia (300 kHz a 5 MHz) para evitar la estimulación neuromuscular. Por lo tanto, el riesgo de complicaciones está principalmente relacionado con la cantidad de calor producido. La potencia es la cantidad de energía consumida por unidad de tiempo y se mide en vatios. La energía disipada como calor cuando la corriente eléctrica (amperios) pasa a través de la resistencia (ohmios) del tejido en contacto con el asa o el bisturí se mide en joules. Hay dos efectos clínicos principales cuando la corriente eléctrica se aplica al tejido por el asa o el bisturí: ebullición (las células estallan, lo que resulta en el corte del tejido) y coagulación. Si hay más corriente por unidad de área (densidad de corriente), entonces se produce más calor; por lo tanto, cuanto menor es el área de tejido atrapada en un asa de polipectomía, menor cantidad de potencia se necesita para calentar y cortar el tejido. El corte electroquirúrgico se produce cuando una corriente alterna continua con más de 200 picos de voltaje se aplica al tejido, aumentando muy rápidamente la temperatura del fluido intracelular y haciendo que las células hiervan (y estallen) con formación de vapor. La coagulación electroquirúrgica se produce si el tejido se calienta lentamente por

una corriente eléctrica intermitente. La temperatura aumenta dentro de las células, las células se encogen y las proteínas celulares se coagulan, volviéndose el tejido coagulado de color blanco (como el efecto de calentar la albúmina de un huevo). Sin embargo, si la aplicación de corriente al tejido continúa, entonces produce carbonización y humo. Este daño térmico puede oscurecer los márgenes de la muestra en la evaluación patológica. Si la corriente utilizada tiene menos de 200 picos de voltaje, entonces el efecto sería una "coagulación pura" superficial (por ejemplo, modo *Soft Coag* en los modelos ERBE, Tübingen, Alemania). Por otro lado, incluso la corriente de corte más "pura" puede asociar coagulación del tejido de alrededor al área de corte, donde no hay suficiente calor para hervir las células pero sí para deshidratar y coagular proteínas. Cuanto más tiempo se entregue la energía presionando el pedal, mayor será el calor producido y mayores las probabilidades de tener una complicación relacionada con el calor, como lesión profunda de la capa muscular o perforación. Los ajustes de potencia (si no son autorregulados por las unidades de electrocirugía) deben adaptarse al instrumento utilizado según la recomendación del fabricante, y se recomienda usar la potencia más baja que permita la resección(27). En la endoscopia terapéutica se utilizan diferentes modos, asignados a uno de los dos pedales, el amarillo para los modos de corte y modos de corte que alternan con coagulación, o el pedal azul para los modos de coagulación ([Tabla 6](#)). En la mayoría de procedimientos, los modos preconfigurados no se suelen modificar. En un estudio clínico aleatorizado (ECA) que incluyó 928 pacientes con pólipos no pediculados mayores a 2cm se observó el mismo número de eventos adversos graves y recurrencias tras resecciones con asa de lesiones de colon y recto independientemente del uso de corriente mixta (Endocut Q, pedal amarillo) o de coagulación (Forced coagulation, pedal azul) (72). En estas resecciones que se realizan con asa, además de configurar el modo y/o la potencia, podemos controlar el área a resecar que enlazamos con el asa, para áreas más pequeñas, menos corriente necesaria (para la explosión de las células del tejido) y por lo tanto menor el tiempo que debemos pisar el pedal.

Para las técnicas que utilizan un bisturí endoscópico, como la disección submucosa, es fundamental conocer los modos de energía (por ejemplo el nuevo modo *Precise Sect*) que varían el tipo de corte/coagulación de modo que mantienen una buena capacidad de corte para la disección submucosa manteniendo un buen efecto de coagulación para los vasos que se puedan encontrar en el camino. Para ello, conocer el tiempo de pedal adecuado para cada instrumental y efecto deseado es muy importante durante la disección submucosa. Con respecto al modo de corriente durante una disección submucosa, al parecer el utilizar modos con mayor efecto de coagulación podrían asociarse a mayor riesgo de estenosis tras la DSE en el modelo animal(73). En lo que respecta a la coagulación de vasos, se pueden utilizar tanto el modo *soft coagulation* como el modo *forced coagulation* con 10 watts (energía muy baja), esta última permitiría precoagular vasos de mayor tamaño con mayor seguridad(74), aunque requiere cierta maestría al inicio.

En resumen, para realizar técnicas de resección avanzada el endoscopista debe tener conocimientos suficientes de electrocirugía para poder combinarlos con una técnica endoscópica apropiada, como son los movimientos finos para coaptar un vaso, enlazar con asa una lesión o realizar una incisión o disección apropiadas.

Principales modos de corriente	Modo corte	Modo combinado (corte con coagulación)	Modo coagulación
Ejemplos	Autocut, highcut, drycut	Endocut I/Q, Blend Cut, Pulse cut fast/slow	Soft coagulation, forced coagulation, spray coagulation, swift coagulations, precise sect
Procedimientos endoscópicos	Intervenciones guiadas por ecoendoscopia ("Hot" axios o prótesis de aposición luminal). Mucosectomía, disección submucosa (según preferencia del operador)	Esfinterotomía. Mucosectomía, disección submucosa o miotomía endoscópica peroral (según preferencia del operador)	Hemostasia Ablación Mucosectomía, disección submucosa o miotomía endoscópica peroral (según preferencia del operador)

Tabla 6.. Principales modos de corriente monopolar utilizada en procedimientos endoscópicos

8.3.2. Técnicas de resección endoscópica: en bloque versus fragmentada.

La resección endoscópica completa de una lesión puede realizarse de dos maneras: **en bloque**, es decir, en una sola pieza que contenga toda la lesión incluyendo los márgenes visibles intactos, o de manera **fragmentada**, lo que significa que los márgenes visibles de la lesión en la mucosa no se mantienen intactos durante la resección. Este abordaje permite una valoración histológica más precisa ya que un espécimen intacto permite una mejor orientación, sección y evaluación de los márgenes, y por lo tanto un análisis histológico adecuado. La histología precisa es crítica, ya que los criterios para una resección endoscópica curativa se basan en este análisis patológico.

Por contra, las resecciones fragmentadas presentan varios inconvenientes: por un lado existe riesgo de no recuperar todos los fragmentos, por otro lado no es posible evaluar el margen lateral y finalmente al no estar orientadas no se pueden evaluar con igual precisión los factores de riesgo histológicos. Todo ello puede comportar una evaluación deficiente e infradiagnóstico de neoplasia invasiva o factores de riesgo. Por otro lado, las resecciones fragmentadas pueden llevar a un mayor riesgo de recurrencia local debido a la persistencia de tejido microscópico neoplásico residual a nivel del lecho de resección, tanto en los bordes como en el centro de la misma. De hecho, se ha evidenciado la presencia de células displásicas tras la resección fragmentada de pólipos colorrectales en el 19% de margen mucoso aparentemente normal y en alrededor del 20% en la base del defecto (75). Para disminuir este riesgo en el caso de resecciones fragmentadas de neoplasias no invasivas, se ha demostrado que la ablación de los bordes de la mucosa (con argón o punta de asa en modo *soft coagulation*) disminuye ese riesgo de recurrencia en el caso de resecciones fragmentadas colorrectales, pareciendo ser también de utilidad en el duodeno (76–80) .

El riesgo potencial de infradiagnosticar una lesión con potencial invasivo o metastásico debido a que quede tejido microscópico residual o debido a un análisis histológico inadecuado por la fragmentación de la muestra puede cambiar el pronóstico del paciente. En una serie retrospectiva japonesa, 2 de 154 resecciones fragmentadas de adenomas colorrectales sin signos evidentes de malignidad, presentaron una recurrencia invasiva(81). No obstante, existe una serie amplia con colonoscopia de seguimiento a largo plazo tras la resección fragmentada de adenomas y lesiones serradas evidenciando que la aparición de cáncer en los segmentos donde se realizó una resección previa es poco frecuente (61,77,78,82–86), observándose en una cohorte con seguimiento en un período de 139 meses, que la tasa de adenoma residual o recurrente fue del 14,6%, requiriéndose cirugía solo en el 4% de las recurrencias detectadas(85). Por esta razón las guías de práctica clínica de occidente asumen que aunque es verdad que puede existir anecdóticamente la posibilidad de infradiagnosticar una lesión a causa de la fragmentación, esto tiene pocas repercusiones clínicas cuando se aplica una visión poblacional(83). En aquellos casos en los que la histología revela focos de carcinoma invasivo, carcinoma in situ o displasia de alto grado (DAG) las consecuencias serían diferentes que cuando se trata de adenomas con displasia de bajo grado (DBG) o lesiones serradas con o sin displasia. Por ello se aconseja reseccionar en bloque especialmente aquellas lesiones en las que se sospecha pueda existir una histología avanzada.

8.3.2.1. Técnicas de resección con asa

En general, podemos decir que las técnicas endoscópicas basadas en la resección con un asa de polipectomía presentan mayor limitación para conseguir la resección en bloque de lesiones grandes, ya que el diámetro del asa impide poder enlazar de forma sistemática lesiones mayor tamaño, lo cual también puede asociar hasta un 20% de resecciones incompletas en lesiones colorrectales de hasta 20mm(87).

Las principales técnicas de resección con asa son la polipectomía, las mucosectomías y la resección endoscópica transmural.

POLIPECTOMÍA

Es la técnica más simple que utiliza un asa con la que se enlaza la lesión. Puede realizarse en “frío” (“*Cold*”) es decir, sin usar corriente de electrocoagulación, o en “caliente” (“*hot*”) si utilizamos electrocoagulación.

La morfología pediculada 0-Ip es la lesión por excelencia candidata a una polipectomía caliente, ya que el presentar un pedículo proporciona un elemento fácil de enlazar con el asa de polipectomía. Dado que estas lesiones suelen tener al menos una arteriola clínicamente relevante, sobre todo cuando asocian una cabeza o tallo grande se recomienda utilizar al menos una combinación de métodos hemostáticos durante su resección (combinar por ejemplo la colocación de un endolazo aparte de realizar la resección con electrocoagulación). A nivel colorrectal, los pólipos pediculados >10 mm presentan un riesgo 4,5 veces mayor de hemorragia que los más pequeños, por lo que se recomienda el tratamiento hemostático preventivo antes de la resección del pedículo en estos casos, mientras que se podría realizar una polipectomía “fría” en los menores a 10mm (88–91).

La polipectomía con asa fría es el estándar para el tratamiento de pólipos pequeños colorrectales no pediculados de hasta 9mm, siendo una técnica muy eficaz y segura. En los últimos años se ha expandido el uso de asas especialmente diseñadas para la resección en frío (asas de polifilamento finas y rígidas) aunque no son imprescindibles ya que los resultados dependen de una correcta técnica de resección y no del diseño del asa(92).

En un metaanálisis que comprende 8 ensayos clínicos aleatorizados de polipectomía “caliente” versus “fría” para pólipos pequeños (3,195 intervenciones), la resección con asa fría fue tan eficaz como la polipectomía

caliente, asociada con tiempos de procedimiento significativamente más cortos y tasas más bajas de sangrado diferido. Además, no es necesario, y de hecho no es recomendable la inyección submucosa antes de una polipectomía fría, ya que no mejora los resultados, disminuyendo la posibilidad de resección en bloque al aumentar el área a resecar(58).

La desventaja de la polipectomía en frío es una menor profundidad de resección, pudiendo en ocasiones no sobrepasar la muscular mucosa(93), por ello en términos generales una resección con asa fría se considera inadecuada para lesiones con potencial invasivo.

MUCOSECTOMÍA

A diferencia de la polipectomía, la mucosectomía o resección mucosa endoscópica asegura la eliminación de la mucosa afectada al resecar en el plano submucoso. Por lo tanto tiene mayor complejidad técnica que una polipectomía, ya que permite resecar tejidos de un diámetro o grosor mayor que no podrían ser resecados por polipectomía simple, aunque también se utilice un asa.

Como mencionamos, aunque se le llama mucosectomía, el plano de resección apropiado se encuentra a nivel de la submucosa.

Existen varias técnicas de mucosectomía que podemos dividir en 4 grupos:

- Mucosectomía mediante succión (“aspirar y corta”).
- Mucosectomía “clásica” (“elevar y cortar”)
- Mucosectomía “*underwater*” (“sumergir y cortar”)
- Mucosectomía en “frío”.

a) Mucosectomía mediante succión

- **Mucosectomía con capuchón (“CAP-EMR”)**

La mucosectomía asistida por capuchón conocida como CAP-EMR consiste en realizar una inyección submucosa para elevar la lesión diana, para luego abordar la lesión con un capuchón colocado en la punta del endoscopio, precargando un asa abierta (habitualmente asas con forma de semiluna) que debe abrirse y colocarse en el borde circunferencial interno de la punta del capuchón. A continuación, el endoscopio se posiciona inmediatamente sobre la lesión objetivo, y se utiliza succión para introducir la mucosa del tejido diana dentro del capuchón, tras lo cual se cierra el asa para capturar y cortar la lesión. Los capuchones habitualmente utilizados son cilíndricos y están disponibles con una punta de forma circular (recta) u oblicua, con diámetros exteriores que varían de 12.9 a 18 mm.

Esta técnica fue descrita por Inoue inicialmente ideada para la resección de lesiones esofágicas (94) pero con el potencial de resección de lesiones en otras localizaciones, siendo útil para lesiones gástricas pequeñas (94,95) incluyendo pequeños tumores neuroendocrinos, lesiones duodenales pequeñas (96) y colorrectales especialmente con signo de no elevación o fibrosis asociada a colitis ulcerosa(97,98). Inoue recientemente ha modificado la técnica para ampliar los tamaños de las lesiones potencialmente resecables, mediante una pequeña modificación en el capuchón para precargar el asa abierta por fuera del capuchón (99) .Las tasas de complicaciones son bajas, incluso cuando se realiza en lesiones duodenales epiteliales <10mm, con complicaciones de <3%, salvo en el colon donde se han observado perforaciones en el 7% de los casos (97,98).

- **Mucosectomía con bandas**

Es una técnica en la que se utilizan kits especiales de bandas (Kit Captivator o Kit Duette) para aspirar la lesión o tejido diana y liberar la banda por debajo de la misma, de forma que se crea un pseudopólipo (lesión protruyente), y se repele la pared muscular por la fuerza centrípeta de las bandas de goma que se utilizan. Se utiliza con el mismo objetivo que la mucosectomía con capuchón CAP-EMR, siendo especialmente útil para lesiones planas pequeñas a nivel

del esófago y del estómago, como neoplasias precoces pequeñas esofagogástricas incluyendo tumores neuroendocrinos pequeños gástricos y rectales.

También se puede utilizar en el colon y el duodeno, con precaución, debido al mayor riesgo de perforación por las paredes más finas. Las tasas de complicaciones también son bajas alrededor del 3%(100–102).

En un ensayo clínico aleatorizado se comparó la mucosectomía con bandas con la CAP-EMR sin observarse diferencias clínicamente relevantes, salvo un ligero mayor tamaño de las resecciones realizadas con el CAP-EMR(101), con medias de diámetros máximos de espécimen resecado de 13.54 mm y 12.38 mm para CAP-EMR y mucosectomía con bandas respectivamente(103) .

Dada la mayor simplicidad técnica de realizar una mucosectomía con bandas, esta es la que recomendaríamos como primera opción en lesiones como tumores neuroendocrinos pequeños (10mm) o lesiones planas no invasivas visibles sobre esófago de Barrett o en epitelio escamoso esofágico.

b) Mucosectomía clásica.

La mucosectomía clásica implica la inyección submucosa de un cristalóide o coloide, para elevar la lesión diana creando un colchón de seguridad alejándola de la pared muscular(104), para proceder a enlazarla con asa para su resección ([Tabla 7 y Figura 19](#)).

Su utilidad radica en la resección de neoplasias precoces intestinales, tanto a nivel duodenal como colorrectal, y debido a su simplicidad es una de las técnicas más extendidas para la resección de neoplasias precoces colorrectales, y por lo tanto una de las técnicas más utilizadas para la resección endoscópica avanzada en general en la práctica diaria.

Al igual que las otras técnicas basadas en asa ya comentadas, tiene como limitante la capacidad de resección en bloque, limitada sobre todo a neoplasias precoces colorrectales de hasta 20mm. Sin embargo, dado los resultados de

alta eficacia y seguridad en lesiones de mayor tamaño, en la actual guía europea de manejo de pólipos colorrectales, se recomienda la mucosectomía para los pólipos adenomatosos no pediculados grandes ($\geq 20\text{mm}$) (83).

La mucosectomía fragmentada en neoplasias precoces colorrectales grandes presenta una tasa de recurrencia del 25% cuando no se asocia ningún tratamiento adyuvante durante el procedimiento. Sin embargo, al asociar el tratamiento ablativo de los márgenes de resección, las tasas de recurrencia reportadas oscilan entre el 1 al 3%(76–78). Además, la mucosectomía clásica presenta un buen perfil de seguridad, con tasas de hemorragia postprocedimiento entre el 6 y el 15%(105) y perforaciones entre el 1 y 2% de los casos, requiriendo cirugía por las complicaciones solo en un 1% de casos y siendo la mortalidad desdeñable (106,107).

PASOS DE LA MUCOSECTOMÍA “CLÁSICA”	
I. DIAGNÓSTICO ÓPTICO	- Caracterización: descartar signos de infiltración profunda - Delimitar márgenes de la lesión. Opcional: marcaje de la lesión
II. PREPARACIÓN	- Inyección submucosa (comenzar la inyección antes de atravesar la mucosa para controlar la profundidad de inyección). - Inyección dinámica (dirigir la dirección de la inyección submucosa modificando la posición y ángulo de la punta de la aguja introducida en el espacio submucoso)
III. POSICIONAMIENTO Y RESECCIÓN	- Posicionar la lesión (5-6h según salida del canal de trabajo) - Enlazar la lesión o el tejido diana y cerrar el asa totalmente - Levantar con suavidad el tejido (up) y alejarlo de la pared (retraer el catéter) - Pisar el pedal de corte - Revisar la escara. Repetir el proceso si precisa.
- Inyección submucosa: suero fisiológico o coloide con colorante azulado (azul de metileno o índigo carmín). Ejemplo: gelafundina 4% 500cc con 1cc de índigo carmín 1%.	

Tabla 7. Pasos de la mucosectomía clásica.

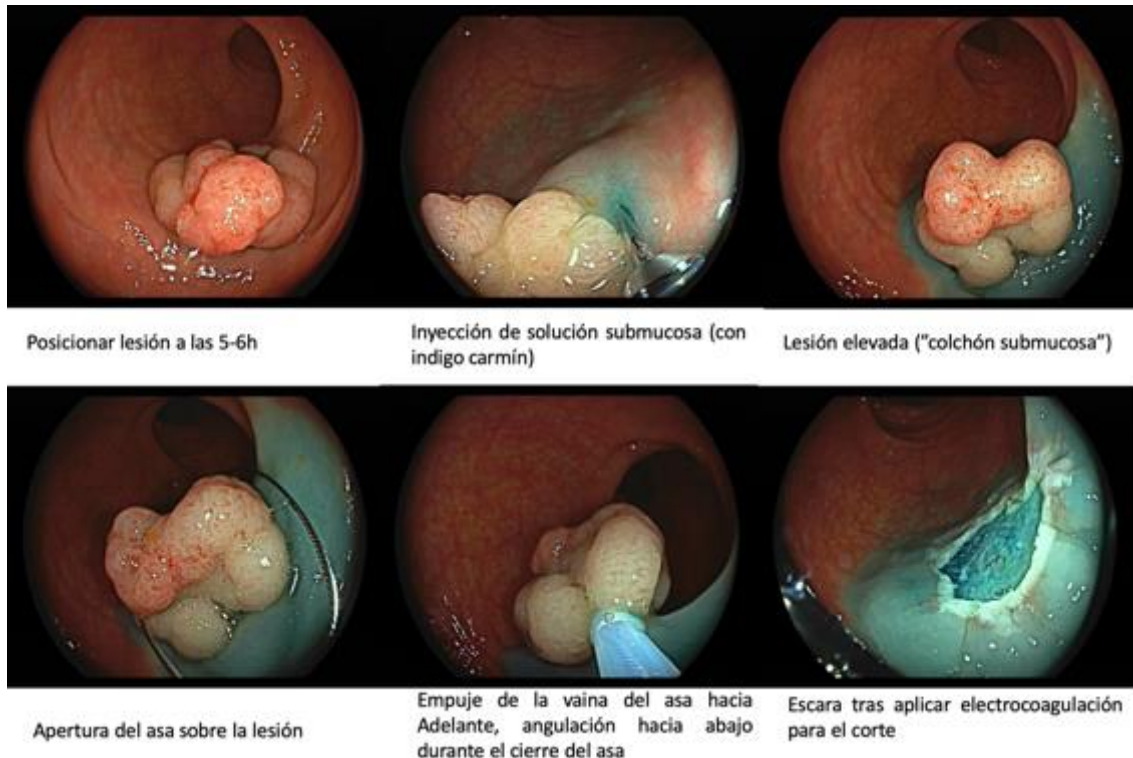


Figura 19. Imágenes de una mucosectomía clásica en bloque. Figura elaborada por el autor.

c) Mucosectomía *underwater* (UEMR)

La mucosectomía *underwater* (UEMR) fue descrita por Binmoeller el año 2012, y se basa en la observación ecoendoscópica de la flotabilidad de las capas mucosa y submucosa en un medio acuático, a diferencia de la muscular propia que se encuentra repelida por la presión ejercida por el agua. Durante la UEMR, la lesión "flota" en un lumen lleno de líquido (agua destilada o suero fisiológico) y la muscularis propia mantiene una configuración circular y no sigue las involuciones de la mucosa y submucosa, incluso durante las contracciones peristálticas. Además de presentar buenos resultados de eficacia y seguridad similares a la mucosectomía clásica, al no requerir la inyección submucosa tiene la particularidad de no deformar el campo operatorio endoscópico, lo cual podría ser muy útil en situaciones donde hay poco espacio para trabajar o un acceso endoscópico muy limitado, como en el foramen apendicular o en la válvula ileocecal(108–110).

La *UEMR* tiene un gran potencial, ya que permitiría enlazar lesiones relativamente grandes para el asa de polipectomía que en el medio acuático las lesiones tienen a replegarse, disminuyendo su área de superficie cuando flotan. Además, al no realizarse inyección submucosa, no se aumenta el área de la base de la lesión. Por otro lado, las lesiones planas pseudodeprimidas o deprimidas, que son difíciles de enlazar con un asa, protuyen hacia la luz durante la inmersión en medio acuático, facilitando la resección. Este fenómeno de protrusión mucosa *underwater* se puede reproducir al realizar succión del tejido mediante la utilización de un capuchón en la punta del endoscopio, lo cual abre nuevas posibilidades para el manejo de lesiones complejas de difícil acceso (108,111) (**Figuras 20 y 21**).

Las situaciones específicas en las que no sería apropiada realizar la *UEMR* serían la preparación insuficiente del colon o lesiones muy protruyentes (*bulky*) que puedan asociar invasión profunda no visible y, por lo tanto, asociar mayor riesgo de complicaciones con menor probabilidad de curación. En estos casos de componente *bulky*, la inyección submucosa podría ser de ayuda en la toma de decisiones, ya que el observar una correcta elevación submucosa disminuye el riesgo (aunque no lo asegura) de que haya una invasión profunda con afectación de la muscular(112–114). En la **Tabla 8** resumimos los pasos de la técnica *UEMR*.

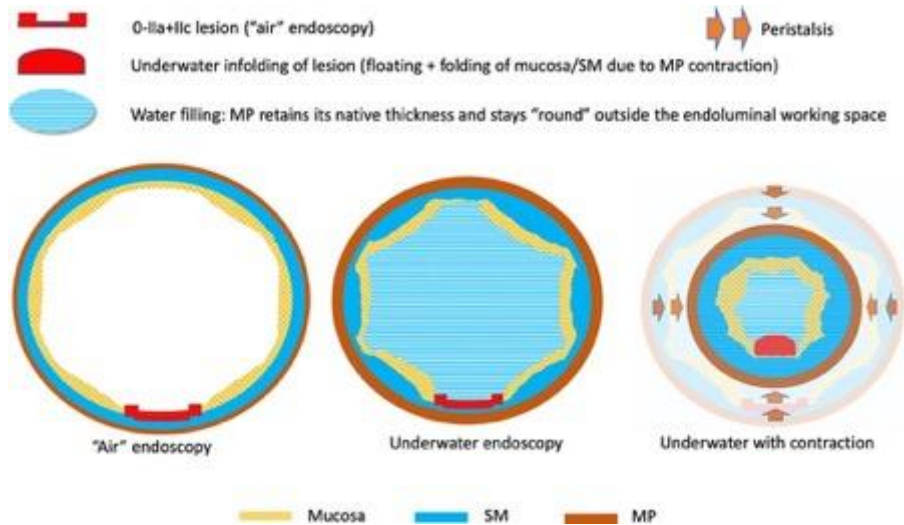


Figura 20. Comparación del grosor de la pared muscular colorrectal durante una endoscopia con insuflación, bajo inmersión, y peristaltismo durante la inmersión. Tomado de referencia (108)

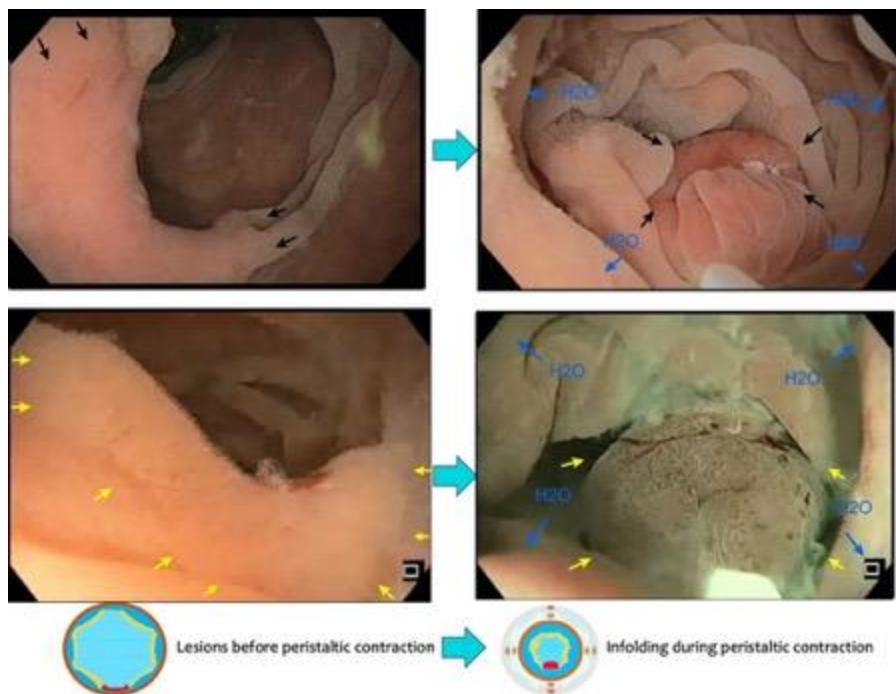


Figura 21. Ejemplo de protrusión intraluminal de una lesión pseudodeprimida durante el peristaltismo bajo inmersión underwater. Tomado de referencia (108)

PASOS DE LA UEMR	
I. DIAGNÓSTICO ÓPTICO	- Caracterización: descartar signos de infiltración profunda - Delimitar márgenes de la lesión. Opcional: marcaje de la lesión
II. PREPARACIÓN (diferencia con la mucosectomía clásica)	- Aspirar el gas de segmentos proximales y distales al área de trabajo. - Considerar apagar la insuflación (<i>Durante la curva de aprendizaje</i>) - Rellenar la luz de agua, aspirar burbujas
III. POSICIONAMIENTO Y RESECCIÓN	- Posicionar la lesión (5-6h según salida del canal de trabajo) - Enlazar la lesión o el tejido diana y cerrar el asa totalmente - Levantar con suavidad el tejido (up) y alejarlo de la pared (retraer el catéter) - Pisar el pedal de corte - Revisar la escara. Repetir el proceso si precisa.
- Se puede utilizar suero fisiológico o agua. El agua puede estimular la secreción de moco(115,116)	

Tabla 8. . Pasos de la mucosectomía underwater (UEMR).

d) Mucosectomía con asa fría.

La mucosectomía con asa fría se realiza también con inyección submucosa y puede combinarse con la inmersión bajo el agua.

La investigación del uso de la polipectomía en frío y la mucosectomía fragmentada con asa fría para pólipos no pediculados de tamaño intermedio (10-19mm) muestra resultados aceptables, por lo que esta técnica se ha convertido en una opción atractiva especialmente para las lesiones serradas sésiles, habiendo menos evidencia sobre su eficacia para adenomas colorrectales de tamaño intermedio, observándose tasas de tejido residual del 11% en el caso de los adenomas(82,117–123). También resulta atractiva esta opción para el manejo de adenomas duodenales, ya que esta zona presenta más riesgo de complicaciones (hemorragia y perforación) debido a ser una zona con una pared delgada, vascularizada y expuesta a los ácidos y secreciones pancreáticas. Por ello, en espera de nuevos estudios, parece adecuado plantear la mucosectomía fragmentada con asa fría para lesiones serradas de hasta 20mm.

RESECCIÓN ENDOSCÓPICA TRANSMURAL

El 2014 la casa Ovesco puso en el mercado europeo incluyendo el mercado español, un dispositivo que llevaba un clip por fuera del endoscopio tipo “*over-the-scope*” clip, sobre un capuchón modificado con un asa abierta precargada en el extremo distal del mismo, de manera que permite coger el tejido con una pinza de tracción para introducirlo dentro del capuchón, liberar un clip que previene la perforación, antes de realizar el corte transmural del tejido.

El clip viene provisto con dientes laterales para asegurar un buen agarre del tejido y evitar la dehiscencia. Este kit está disponible para su uso con el colonoscopio y gastroscopio, habiendo demostrado utilidad en el manejo de lesiones benignas complejas con signo de no elevación, localización

apendicular (con un riesgo de apendicitis de alrededor del 14%), los pólipos malignos en estadio inicial (con mejores resultados para tamaños de 10-15mm), y lesiones subepiteliales pequeñas gastroduodenales de hasta 10mm (124–129). El éxito técnico es de alrededor del 87%, con una tasa de eventos adversos del 11,9%, requiriéndose cirugía por complicaciones mayores en un 2,5% de acuerdo a un metanálisis reciente(130). Dado que el asa limita la capacidad de resección al igual que otras técnicas de resección con asa, los resultados son mejores para lesiones de hasta 20mm, con un R0 del 81% en lesiones menores a 2cm versus un 58% en lesiones de mayor tamaño, en comparación con >2 cm (81.2% vs. 58.1%, respectivamente) (129).

Por otro lado, es importante mencionar que tanto la flexibilidad como la visibilidad están limitadas cuando el kit está montado sobre el endoscopio, por lo cual se debe realizar una inserción cuidadosa.

8.3.2.2.Técnicas de resección con bisturí endoscópico: disección submucosa endoscópica

La disección submucosa endoscópica (DSE) se desarrolló en Japón hace 2 décadas, siendo la única técnica que permite la resección endoscópica en bloque de cualquier lesión en prácticamente cualquier localización a la que llegue el endoscopio, independientemente del tamaño de la lesión.

Para realizarla se utiliza un bisturí endoscópico milimétrico que, mediante electrocoagulación, permite realizar una incisión en la mucosa para luego acceder al espacio submucoso previamente creado mediante la inyección de una solución en la submucosa. Con la ayuda de un capuchón, el endoscopio se introduce por debajo de la mucosa generando tracción de las fibras de la submucosa, las cuales son disecadas, permitiendo así la resección completa y en bloque de la lesión, independientemente del tamaño como hemos comentado

(a diferencia de las técnicas que utilizan un asa (**Figura 22 y 23**) (**Tabla 9**). Actualmente la mayoría de los bisturíes endoscópicos comercializados permiten la inyección de sustancias en la submucosa, ahorrando el tiempo de intercambio de bisturí por aguja de inyección cada vez que el tejido conectivo de la submucosa pierde la solución inyectada.

Esta técnica se ha expandido por occidente la última década (6,131–134) gracias al desarrollo de mejoras técnicas incluyendo la tracción(135–139) y ha mostrado utilidad para la resección de lesiones incluyendo situaciones complejas como cánceres con afectación circunferencial, sobre varices esofágicas, cánceres gástricos ulcerados, lesiones fibróticas, y lesiones de localización difícil como el orificio apendicular y válvula ileocecal(136,140–147). La DSE es la técnica endoscópica más versátil en la actualidad pero con la limitación que asocia mayor dificultad, con lo cual requiere más tiempo de procedimiento y demanda mayor habilidad del operador. Por ello, se recomienda un entrenamiento específico en esta técnica que pasa por diferentes fases, incluyendo la formación en modelos sintéticos y animales y posteriormente la realización de procedimientos tutorizados por expertos(148).

El nivel de dificultad del procedimiento depende principalmente del acceso endoscópico a la lesión, la presencia de fibrosis que dificulta el acceso al compartimento submucoso y, por último, pero no menos importante, la experiencia del endoscopista(149). Por las razones mencionadas, este método no se considera un estándar en Europa donde se recomienda realizarla en centros expertos(150). Las indicaciones de realizar una DSE para neoplasias precoces esofagogástricas están mejor establecidas que para las neoplasias precoces colorrectales, debido a la gran cantidad de lesiones benignas en el colon y a la mayor dificultad técnica en este órgano. Un análisis reciente de costo-efectividad de mucosectomía versus DSE realizado en Australia concluyó que un enfoque selectivo de DSE es la opción más rentable para lesiones colorrectales de alto riesgo(151), aunque centros de muy alto volumen y con gran experiencia (como Japón) rebaten esto mencionando que el coste de las

recurrencias y las cirugías que se ahorran podrían equilibrar la balanza haciendo que la disección submucosa sea más atractiva(152,153).



Figura 22. Materiales específicos para una DSE. Figura elaborada por el autor.

PASOS DE LA DSE	
I. DIAGNÓSTICO ÓPTICO	- Caracterización: descartar signos de infiltración profunda - Delimitar márgenes de la lesión.
II. PREPARACIÓN	- Observar la posición de la lesión con respecto a la gravedad y posición del paciente - Valorar la maniobrabilidad y la presencia de pliegues
III. MARCAJE	- Marcar con la punta del bisturí los márgenes de la lesión (recomendable especialmente en lesiones

	esofagogástricas, opcional en lesiones de colon y recto). - En lesiones gástricas dar un margen de al menos 5mm entre el margen visible y el punto de marcaje (y comenzar la incisión al menos a 5mm del punto de marcaje)
IV. INYECCIÓN	- Utilizar una aguja de 23G o 25G (estas últimas al ser más delgadas permitir un mayor control y precisión durante la inyección, especialmente en tejidos más finos o en áreas de difícil acceso). - Comenzar la inyección justo antes de que la aguja atraviese el tejido, para evitar traspasa la pared pero tampoco quedarse superficial. - Crear un habón en la submucosa (Evitar habón intramucoso, que se identifica como una “ampolla” de color más oscuro). - Realizar una inyección dinámica direccionando la punta y dirección de la aguja, para facilitar el abordaje de la incisión mucosa (que quede el plano de la lesión paralela al endoscopio y por lo tanto paralelo al músculo)
V. INCISIÓN MUCOSA	- Introducir la punta del bisturí (habitualmente 1,5 a 2mm) para que atraviese la mucosa (rompiendo la muscularis mucosa) y tener acceso al espacio submucoso creado mediante la inyección dinámica. - Una vez atravesada la mucosa, enganchar y deslizar el bisturí manteniendo la punta en el espacio submucoso y el cáteter (plástico) en el borde mucoso, ara cortar la mucosa.

	- Dar una forma tipo “sonrisa” o en “C” o “U” invertida facilita el acceso a la submucosa. - Utilizar corriente de corte (ejm; endocut I efecto 2)
VI. TRIMMING (RECORTE)	- Recortar las fibras de la submucosa para que el espacio de la incisión sea más amplio. Utilizar corriente de corte o coagulación.* (ejm: endocut I efecto 2 o Precise Sect efecto 3,6)
VII. HEMOSTASIA	- Realizar precoagulación de vasos visibles, o coagulación de los puntos de hemorragia. - Utilizar la punta del bisturí o una pinza hemostática para cortar el flujo del vaso (coaptar) y utilizar corriente de coagulación (ejm: forced coag efecto 0,5 o soft coag efecto 4,5).
VIII. DISECCIÓN SUBMUCOSA COMPLETA	- Disecar el tejido submucoso y los vasos. Buscar un plano de resección apropiado en la submucosa profunda, por debajo de la grasa submucosa sin tocar o dañar la muscular propia. Se puede utilizar un modo de corte (ejm: Endocut I efecto 2) cuando no se observen vasos para un corte “más limpio” o modos de mayor coagulación para la disección en general sobre todo cuando haya vasos presentes (ejm: Precise Sect efecto 3,6). - Utilizar la gravedad y considerar los cambios de posición para que el peso de la lesión facilite la disección (aplicable sobre todo a lesiones sésiles o protruyentes). - Utilizar técnicas de tracción o modificaciones (túnel, pocket, inmersión, entre otras) dependiendo de la situación, para facilitar la disección.

	- Mantener la calma sobre todo al inicio y al final del procedimiento. - Completar la disección en bloque
IX. REVISIÓN DE LA ESCARA	- Realizar la hemostasia de vasos visibles que puedan sangrar (vasos visibles “rotos” por ejemplo). - Evaluar posibles signos de daño muscular en la escara. - Cierre de la escara si procede.
X. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA	- Recuperar la muestra (utilizando un asa o cesta de roth evitando su fragmentación durante la extracción). - Orientar y estirar la muestra para enviarla a anatomía patológica (evitar que los bordes de la muestra queden replegados por debajo de la misma).
• Se pueden utilizar modos de corte y coagulación de forma indistinta durante la disección submucosa según criterio del operador. Igualmente los modos de corte y coagulación variarán según preferencias y el tipo de bisturí o pinza utilizada. Los ejemplos de modos que proporcionamos son utilizando la unidad electroquirúrgica ERBE VIO 3 con un bisturí puntiforme de 1,5mm (dual knife).	

Tabla 9. Pasos de la DSE.

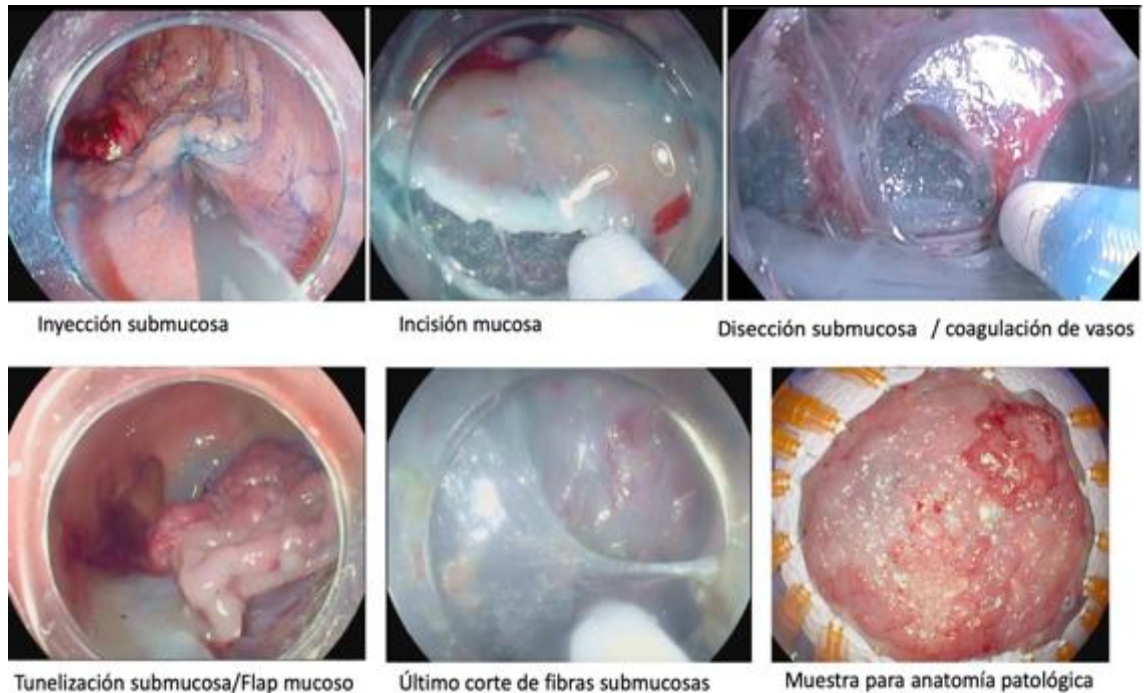


Figura 23. DSE. Figura elaborada por el autor.

8.3.3. Eventos adversos de la resección endoscópica

El sangrado y la perforación son los principales eventos adversos asociados a las técnicas de resección y, en menor medida, las estenosis que se observan con mayor frecuencia tras realizar resecciones esofágicas extensas. Para clasificarlos, se puede utilizar la clasificación validada de *AGREE* (*adverse events in GI endoscopy*) (**Tabla 10**) que define como efecto adverso aquello que impide completar el procedimiento planificado o altera el curso postprocedimiento estándar (registrado hasta 30 días) comportando una prueba adicional, ingreso no planificado u otras actuaciones(154).

Los eventos intraprocedimiento (no adversos) son aquellos que ocurren durante el procedimiento y a diferencia de los eventos adversos se solucionan sin requerir finalizarlo ni realizar ninguna actuación fuera del procedimiento endoscópico.

Los eventos adversos de las técnicas de resección endoscópica son la hemorragia o la perforación no tratable endoscópicamente durante el procedimiento, o postprocedimiento, y la estenosis.

La necesidad de cirugía por eventos adversos intraprocedimientos durante una resección endoscópica gastrointestinal es baja, ya que tanto la hemorragia intraprocedimiento, como la perforación intraprocedimiento, se controlan habitualmente por métodos endoscópicos durante el mismo procedimiento utilizando el asa, bisturí o pinza hemostática para realizar coagulación, o clips u otros materiales para el cierre de una perforación, y rara vez interfiere con el resultado del procedimiento. Por ejemplo, en una cohorte australiana multicéntrica que evaluó 1172 pacientes, se observó una tasa de hemorragia intraprocedimiento del 11,2% durante la mucosectomía de lesiones de colon $\geq$ a 2cm, tratándose todas endoscópicamente(105).

Grado	Definición
Sin evento adverso	- Contacto telefónico con el médico de cabecera, clínica ambulatoria o servicio de endoscopia sin ninguna intervención o - Observación prolongada del paciente después del procedimiento, <3 horas, sin ninguna intervención
Grado I	- Eventos adversos con cualquier desviación del curso estándar post-procedimiento, sin necesidad de tratamiento farmacológico ni intervenciones endoscópicas, radiológicas o quirúrgicas.

	- Presentación en urgencias sin intervención o • Ingreso hospitalario (<24 horas), sin intervención o - Manejo médico básico: antieméticos, antipiréticos, analgésicos y electrolitos o - Pruebas diagnósticas básicas: radiología y pruebas de laboratorio
Grado II	- Eventos adversos que requieren tratamiento farmacológico con medicamentos distintos a los permitidos en el Grado I (es decir, antibióticos, antitrombóticos, etc.) - Transfusiones de sangre o productos sanguíneos o - Ingreso hospitalario de más de 24 horas.
Grado III	- Eventos adversos que requieren intervención endoscópica, radiológica o quirúrgica. IIIa: Intervención endoscópica o radiológica IIIb: Intervención quirúrgica

Grado IV	Eventos adversos que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o unidad de cuidados críticos. IVa: Disfunción de un solo órgano (incluida la diálisis) IVb: Disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente

Tabla 10. Clasificación de AGREE

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA DSE ESOFAGOGÁSTRICA

En lo que respecta a la DSE, las complicaciones más relevantes son la la hemorragia, la perforación y la estenosis.

La tasa global de hemorragia postprocedimiento no supera el 8% tras la DSE esofagogástrica, requiriendo habitualmente la realización de una nueva endoscopia para realizar manejo endoscópico hemostático cuando se presenta, tratándose mediante métodos mecánicos como clips en la mayoría de los casos (155).

La perforación intraprocedimiento requiere cirugía en menos del 1% de los casos de DSE gástrica (3,2% de los casos de perforación intraprocedimiento) en centros expertos (4) y se asocia a diferentes factores que dependen tanto de las características de la lesión (presencia de fibrosis en la submucosa) como de su localización (mala maniobrabilidad o acceso difícil como el estómago proximal) o la experiencia del operador (inicio de la curva de aprendizaje o centro con bajo volumen de casos) (106,155–160). En la gran mayoría de los casos, esta suele resolverse endoscópicamente durante el procedimiento sin requerir otras actuaciones y podría reducirse su frecuencia utilizando sistemas

de tracción para facilitar la disección. En el caso de la DSE gástrica, los sistemas de tracción han demostrado una reducción de un 2% a menos del 1% (135). La perforación diferida es rara, pero puede requerir cirugía urgente, y la hemorragia postprocedimiento global tras una DSE esofagogástrica es menor al 8%, requiriendo habitualmente revisión endoscópica(155).

Respecto a la estenosis, su aparición está relacionada al grado de afectación circunferencial de la resección y suele presentarse sobre todo a nivel esofágico (30% de las resecciones hemicircunferenciales y más del 90% cuando afectan 3/4 de circunferencia), siendo los factores de riesgo la localización en esófago superior (OR 1,51), afectación de más de $\frac{3}{4}$ de circunferencia (OR 38,17), la morfología 0-IIa o 0-IIc (OR 2,76) plana o deprimida y el grado de invasión más allá del epitelio (OR 7,47)(161). La utilización de corticoides (orales y/otópicos), stent metálicos y otras sustancias tópicas podría prevenir el riesgo de desarrollar una estenosis, aunque los resultados son controvertidos

A nivel gástrico se observa sobre todo a nivel pilórico, en resecciones que afectan 3/4 del anillo pilórico, o en localización subcardial (147,162,163). Esta complicación es compleja de manejar, ya que requeriría dilataciones endoscópicas, las cuales asocian un 1,1% de riesgo de perforación según un estudio retrospectivo japonés en el que se analizaron 648 sesiones de dilatación en 76 pacientes tras una resección esofágica extensa identificándose como factores de riesgo de perforación las dilataciones múltiples(OR 1.2) y las estenosis distales (OR 12.8)(164). Por ello se han estudiado varios métodos preventivos, siendo el más utilizado la aplicación de esteroides, que demostró en un pequeño ECA reducir el número de sesiones de dilatación requeridas, aunque no evitó el desarrollo de estenosis (165). Un metanálisis en red evaluó la eficacia y seguridad de diferentes métodos de administración de corticoides (vía oral o inyección local, duración variable) para prevenir la estenosis esofágica post DSE mostrando que todos los tipos de administración redujeron significativamente la tasa de estenosis esofágica comparado con el placebo, siendo la administración oral a largo plazo (al

menos 12 semanas) la más efectiva, con una OR de 0,07 (CI 95% 0,02-0,19) para la prevención de estenosis y asociando un menor número de sesiones de dilatación endoscópica, con una diferencia media de -2.00 (CE 95%: -2,74 - 1,26) en comparación con el placebo(166). Otros métodos como la colocación de prótesis esofágicas cubiertas o no con láminas de ácido poliglico, la aplicación de toxina botulínica o geles con esteroides o con matriz de péptidos autoensamblables (Purastat) también han mostrado reducir la tasa y gravedad de la estenosis(167–170), aunque en el caso del Purastat solo en el modelo animal, la toxina botulínica podría asociar reflujo, y al menos la tercera parte de las prótesis esofágicas migran asociando dolor, hemorragia u obstrucción por lo que se recomienda asociar fijación de las mismas para reducir la tasa de migración que bajaría de un 44,6% a un 14,9% de acuerdo a un metanálisis(171).

En las **Tablas 11 y 12** resumimos los principales eventos adversos asociados a la DSE esofágica y gástrica y recomendaciones para su prevención(135,136,155,159,166,172)

Principales eventos adversos y su prevención en la DSE esofágica		
Evento	Frecuencia	Método preventivo
Perforación intraprocedimiento	1,4-4,6%	Métodos de tracción para evitar disección a “ciegas”
Perforación tardía	Rara	Evitar el uso de energía térmica excesiva (Exceso de coagulación)
Hemorragia tardía	0-6,7%	No hay recomendaciones
Estenosis	0,7% (> ½ de circunferencia) 27,6% (1/2-3/4 de circunferencia) 94,1% (>3/4 de circunferencia)	Administración de corticoides. (inyección local y/o vía oral) Dilatación con balón

Tabla 11. Principales eventos adversos de la DSE esofágica y recomendaciones para su prevención

Principales eventos adversos y su prevención en la DSE gástrica		
Evento	Frecuencia	Método preventivo
Perforación intraprocedimiento	2,3% (3,2% requieren cirugía urgente)	Métodos de tracción para evitar disección a “ciegas”
Perforación tardía	0,4% (35% requieren cirugía urgente)	Evitar el uso de energía térmica excesiva (Exceso de coagulación)
Hemorragia tardía	4,1-8,5%	Administración de Inhibidor de bomba de protones
Estenosis	21,3% (lesiones cardiales) 3,2% (lesiones antrales)	No hay recomendaciones establecidas

Tabla 12. Principales eventos adversos de la DSE gástrica y recomendaciones para su prevención

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA MUCOSECTOMÍA COLORRECTAL

De acuerdo a un metanálisis que evaluó 50 estudios incluyendo pólipos >2cm(107), la necesidad de cirugía por un evento adverso intraprocedimiento durante una mucosectomía colorrectal es del 1%.

Respecto a la hemorragia postprocedimiento, en un registro multicéntrico español se describió una tasa de hemorragia post mucosectomía del 12,1% tras resecciones en las que no se intentó el cierre con clips de forma profiláctica (173), siendo el evento adverso más frecuente y relevante en la práctica clínica, ya que habitualmente obliga al paciente a reconsultar por

urgencias. El manejo médico puede ser conservador ya que esta hemorragia puede autolimitarse en el 55% de los casos(174), habiéndose estimado que solo el 22 % de los pacientes se beneficiarían de una colonoscopia con fines terapéuticos(175), que en caso de detectarse el punto de sangrado, este se suele tratar de forma efectiva con métodos mecánicos como los clips, o térmicos con pinzas de hemostasia, según preferencias del operador, siendo ambos métodos los recomendados en la guía europea.

Sobre el momento de la presentación de una hemorragia post mucosectomía, en un estudio multicéntrico australiano se describió una tasa de hemorragia diferida del 6,2% presentándose el 43,8% de ellas durante las primeras 24 horas postprocedimiento, el 24,7% durante las 24-48 horas, el 20,5% durante los días 2-7, y en un 11% durante la semana 1-2 postprocedimiento (105).

Por ello es que se ha estudiado la estrategia de cierre de la escara como prevención de la hemorragia tardía observándose que el cierre completo con clips de la escara tras mucosectomías mayores de 20 mm en el colon derecho reduce el riesgo de hemorragia diferida en un 7% (173,176–180), sin embargo, no se han encontrado beneficios similares en otras localizaciones, por lo que el cierre rutinario de defectos mucosos después de una resección mucosa endoscópica no está justificado desde el punto de vista de coste-efectividad, aunque puede ser recomendable en un grupo seleccionado de pacientes de alto riesgo detectados por el Score GSEED-RE2 ([Tabla 13](#)), en pacientes con comorbildades o con antitrombóticos (181–183) teniendo en cuenta que el cierre completo de la escara se consigue en alrededor del 68% de los casos, con tasas de cierre completo que no superan el 50% en pólipos >4cm (184).

Con respecto al daño de la escara, se ha mostrado la importancia de una correcta inspección de la escara durante y al terminar la mucosectomía, para identificar cualquier signo de daño térmico en la escara que pueda requerir el cierre con clips, siendo utilizada la clasificación *deep mural injury* (DMI) , que clasifica el aspecto de la escara post mucosectomía en 5 grupos: I sin daño, II con fibrosis que dificulta la inspección de la escara, III con daño muscular

asociado al *target sign*(185), y IV/V perforación completa sin o con contaminación. Los factores de riesgo de daño de la escara o perforación (DMI III-V) son la resección en bloque de lesiones >25mm, la histología avanzada y localización en colon transverso(106), recomendándose el cierre con clips ante la presencia de daño muscular evidente (DMI III, IV o V) o cuando no se pueda descartar daño de la escara. Se ha descrito una tasa de daño de la escara (DMI III, IV o V) del 2,7% en una cohorte australiana con 3717 lesiones no pediculadas ≥ 2 cm, consiguiéndose el cierre del defecto en el 97% de los casos sin afectar los resultados técnicos ni en cuanto a recurrencia cuando no hubo daño de la escara(156).

Respecto a la estenosis, se trata de un evento inusual. En una cohorte australiana que evaluó la presencia de estenosis en 916 neoplasias precoces colorrectales no pediculadas ≥ 4 cm resecadas endoscópicamente se observó una incidencia del 5,6% (llegando al 74% en lesiones con afectación circunferencial), siendo los factores de riesgo la localización en colon distal (OR 40,7, IC 95% 5,6-298,6) y afectación de $\geq 90\%$ de la circunferencia (OR 5,8, IC 95% 2,4-14,1), respondiendo adecuadamente a la dilatación endoscópica en los casos moderados (subestenosis que impide el paso del colonoscopio) o graves sintomáticos, requiriéndose una mediana de 3 sesiones de dilatación para los casos graves(186), sin observarse mayores incidencias.

En la **Tablas 14** resumimos los principales eventos adversos asociados a la mucosectomía colorrectal y recomendaciones para su prevención(105,106,156,173,174,186).

GSEED-RE2 Score para la hemorragia tardía post mucosectomía colorrectal	
Variables	Puntaje
Antiagregantes o anticoagulantes	4
Localización proximal	3
Tamaño $\geq 40\text{mm}$	2
Comorbilidades, ASA III-IV	1
0-3 puntos = bajo riesgo de hemorragia (2,2%)	
4-6 puntos= riesgo intermedio de hemorragia (4,1%)	
7-9 puntos= riesgo alto de hemorragia (14,8%)	

Tabla 13.. Score GSEED-RE2 para la predicción del riesgo de hemorragia tardía tras una mucosectomía colorrectal. Adaptado de (183)

Principales eventos adversos y su prevención en la mucosectomía de colon y recto de lesiones no pediculadas ≥ 20 mm		
Evento	Frecuencia	Método preventivo
Perforación intraprocedimiento	2,7%	Cierre con clips de áreas de daño térmico
Perforación tardía	<2% en defectos I-II	Cierre con clips ante el <i>Target sign</i> o sospecha de daño térmico en la escara (defectos tipo II)
Hemorragia tardía	6-12,8%	Cierre con clips (en colon proximal)
Estenosis	5,6% (en lesiones >4cm) 25% (lesiones >4cm con afectación del 60-89% de la circunferencia) 74,2% (lesiones >4cm con afectación de $\geq$ 90% de la circunferencia)	Considerar tratamiento con esteroides tópicos (supositorio, enema), dieta baja en fibra, laxante, nitratos tópicos si hay afectación del margen anal con autodilatación digital, revisión endoscópica a las 3 semanas

Tabla 14. Principales eventos adversos de la mucosectomía de colon y recto y recomendaciones para su prevención

8.4. Indicaciones de resección endoscópica, resultados y comparación con otros tratamientos

8.4.1. Carcinoma escamoso (epidermoide) esofágico

La DSE es el tratamiento endoscópico de primera opción para el carcinoma epidermoide o escamoso esofágico precoz no circunferencial que no presente signos de invasión profunda (lesiones confinadas al epitelio o m1, a la lámina propia o m2, y en casos seleccionados lesiones que afecten la muscularis mucosa o m3 y la submucosa superficial o sm1) ni enfermedad a distancia (ver [Tabla 15](#), indicaciones), habiéndose demostrado unas tasas de resección curativa del 76-99%(3,187–189) en Asia y de al menos un 70% para lesiones superficiales (m1 o m2) de tamaño superior a 5cm (muchas circunferenciales) en Japón (190) con tasas de supervivencia cáncer-específica del 98-100% y globales del 85-95% (191) .

Los resultados de la DSE en las lesiones circunferenciales son más discutibles, debido al mayor riesgo de lesiones invasivas y la estenosis secundaria al tratamiento, por lo que esta indicación debe valorarse frente a la cirugía en un comité multidisciplinar. En cualquier caso, la resección endoscópica de un carcinoma escamoso esofágico debería realizarse en bloque y, por ello, la DSE es el tratamiento de elección(192). Solo en casos de lesiones pequeñas y sin signos de invasión, la mucosectomía podría ser una buena opción siempre que se pueda asegurar la resección en bloque, aunque no existen estudios comparativos que lo demuestren.

Por otro lado, la DSE como método de estadiaje permitiría un diagnóstico apropiado sin afectar el pronóstico negativamente en caso de necesitar otros tratamientos adyuvantes como la esofagectomía (193)

Cuando se compara la DSE versus la esofagectomía para el tratamiento del carcinoma escamoso pT1 esofágico, la balanza se inclina a favor de la disección por menores complicaciones graves (5% vs 0% complicaciones Clavien-Dindo grado IIIb o más graves en esofagectomía vs DSE) con

estancias más cortas y menores costes por procedimiento (\$3389,6 vs. \$11181, de acuerdo a un estudio retrospectivo chino), sin diferencias significativas en las tasas de supervivencia global (SG) que promedian 81% en ambos grupos (194–196).

Respecto a la quimiorradioterapia, se ha descrito una respuesta completa en >90% de pacientes con sospecha de estadio T1 con afectación circunferencial y sin enfermedad a distancia, con supervivencias de alrededor del 80% a 4-5 años. Sin embargo, las recurrencias locales son de alrededor del 30%, con eventos adversos relevantes en forma de derrame pleural (14%), estenosis esofágica (11%), miocarditis o cardiopatía isquémica un 3%(155,197). Por ello, para un carcinoma escamoso con afectación circunferencial estadio T1, la DSE parece presentar un mejor perfil de seguridad y eficacia, al describirse una tasa de recurrencia o lesiones metacrónicas del 20,3%(198) y tasas de estenosis entre el 2 al 15% (199,200), aunque puede elevarse a más del 90% cuando la afectación es circunferencial(155). En todo caso, también se puede plantear la DSE en casos de falta de respuesta a la quimiorradioterapia(201–203).

Indicaciones de resección endoscópica de lesiones escamosas esofágicas	Comentario
Indicaciones Absolutas	
Lesiones displásicas	Basados en el diagnóstico óptico con vasos tipo A (Clasificación JES). Son lesiones confinadas al epitelio, sin riesgo de afectación linfática.
Carcinomas escamosos confinados al epitelio (m1) o lámina propia (m2) sin afectación circunferencial	Basados en el diagnóstico óptico con vasos tipo B1 (Clasificación JES). Tasas de resección curativa superiores al 76% para lesiones no circunferenciales
Indicación “expandida”	
Carcinomas escamosos con afectación de la muscularis mucosa (m3) o submucosa superficial (sm1) sin afectación circunferencial.	Basados en el diagnóstico óptico con vasos tipo B2 (Clasificación JES) y con estudio de extensión negativo. Se considera una indicación “expandida”, con mayor riesgo de resección no curativa.
Carcinomas escamosos confinados a epitelio (m1) o lámina propia (m2) circunferenciales	En la guía europea se considera una indicación expandida. En la guía japonesa se considera indicación solo para afectaciones circunferenciales hasta 5cm. Lesiones mayores a 5cm considerar cirugía.
Otros	
Estadía de lesiones no filiadas o con riesgo de invasión profunda	Ofrece diagnóstico histológico definitivo (con potencial curativo)

Tabla 15. Indicaciones de resección endoscópica de lesiones escamosas esofágicas.

8.4.2. Esófago de Barrett

La resección endoscópica está indicada para cualquier lesión visible sobre un esófago de Barrett, pudiendo ser con fines diagnósticos (en caso de lesiones inespecíficas), preventivos (en caso de lesiones displásicas) y curativos o de estadiaje (en caso de adenocarcinomas en estadios precoces), pudiendo realizarse de forma fragmentada o en bloque en función del riesgo de carcinoma o lesión infiltrativa ([Tabla 16](#), indicaciones).

La DSE presenta tasas más altas de resección en bloque y R0 y menores recurrencias comparada con la mucosectomía (con bandas o capuchón por ejemplo) para adenocarcinomas superficiales: tasa de resección en bloque 96,4%vs50,0%, R0 81,9% vs 39,7% y recurrencias 12,4% vs 2,5% (204). Las tasas de R0 para adenocarcinomas sobre Barrett tras una disección submucosa rondan el 81-88%, teniendo en cuenta que delimitar las lesiones puede ser difícil (7,132,199,205–207). En el caso de lesiones benignas o premalignas (displásicas sin focos sugestivos de carcinoma), la mucosectomía podría ser una buena alternativa a la DSE ya que ha demostrado tener tasas similares de remisión completa en un ensayo clínico aleatorizado, aunque estos resultados no se han confirmado en otros estudios(205,207).

Los resultados de la disección submucosa esofágica para el manejo del adenocarcinoma superficial esofágico (el pT1a, confinado a la mucosa) son equiparables a los de la esofagectomía en cuanto a la supervivencia con tasas globales de supervivencia a 5 años del 91,5-100% tras la DSE vs 80.2-89.3% tras la cirugía, y tasa de supervivencia específica del 96,2-100% tras la DSE vs 94.4-98.4% tras la cirugía según una revisión sistemática realizada por la JGES(204), estos resultados serían independientes de la edad del paciente(208). Además de los beneficios de la preservación del órgano, la calidad de vida de los pacientes sometidos a tratamiento endoscópico asocia menor probabilidad de presentar síntomas asociados a la esofagectomía como la diarrea (OR 0,287;IC 95% 0,114- 0,724), disfagia y otros problemas para comer (OR 0,207;IC 95% 0,0766-0,562), atragantamientos (OR = 0,325;

IC 95% 0,119- 0.888), tos (OR 0,291; IC 95% 0,114- 0,746) o dificultad para hablar (OR 0,306; IC 95% 0,0959-0,978)(209) . En cuanto a las mortalidad postprocedimiento, en un estudio comparativo retrospectivo con emparejamiento de grupos (esofagectomía n=735 vs resección endoscópica n=735) , se observó una mortalidad significativamente mayor a los 30 (3,1% vs 0,1%) y 90 días (4,2% vs 0,5%) con un menor riesgo de muerte en los primeros 90 días después de la resección RR 0.15 (p = 0,003)(210).

Por ello la resección endoscópica del adenocarcinoma sobre Barrett combinada con la erradicación del esófago de Barrett (mediante tratamientos ablativos) es una alternativa viable y preferible a la cirugía incluso para lesiones con invasión submucosa superficial sin afectación extramural(208–214).

Además, la resección endoscópica también sirve como método de estadiaje para tomar decisiones en el manejo según los resultados de la histología final. En un estudio australiano prospectivo que incluyó 75 pacientes con diagnóstico basal de esófago de Barrett con DAG o adenocarcinoma por biopsias, la resección endoscópica modificó el estadiaje en el 48% (descenso en el 28%, aumento en el 20%), de los pacientes con una reducción significativa en la necesidad de esofagectomía(215).

Indicaciones de resección endoscópica de lesiones sobre Esófago de Barrett	Comentario
Tratamiento de lesiones displásicas	Basados en el diagnóstico óptico lesiones de aspecto displásico superficial sin signos de invasión profunda, y en un estudio histológico basal que no muestre signos de carcinoma. Se recomienda mucosectomía (con bandas) o DSE para lesiones <2cm planas. Se recomienda DSE para lesiones >2cm, protruyentes o deprimidas, fibróticas o con riesgo de invasión.
Tratamiento de adenocarcinomas superficiales	Basados en el diagnóstico óptico y en el estudio histológico basal que no presenten signos de invasión submucosa profunda (>500μ) u otros criterios de mal pronóstico.
Otros	
Estadía de lesiones no filiadas o con riesgo de invasión profunda	Ofrece diagnóstico histológico definitivo (con potencial curativo)

Tabla 16. Indicaciones de resección endoscópica de lesiones sobre esófago de Barrett

8.4.3. Neoplasias precoces gástricas

En la guía de la ESGE se consideran las siguientes indicaciones (ver también **Tabla 17**) para la resección endoscópica basándose en el riesgo nulo o muy bajo de metástasis linfática ganglionar (MG):

- a) lesiones displásicas de cualquier tamaño;
- b) adenocarcinomas intramucosos (sin signos evidentes de invasión submucosa profunda) de tipo diferenciado de la clasificación de Nakamura(216) (correspondiente al adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado de tipo papilar o tubular de la clasificación de la OMS(217)), de cualquier tamaño en ausencia de ulceración y ≤ 3 cm en presencia de ulceración.
- c) adenocarcinomas de tipo indiferenciado de la clasificación de Nakamura (correspondiente al carcinoma pobremente diferenciado y al pobremente cohesivo incluyendo el anillo de sello, de la clasificación de la OMS) sin signos de invasión submucosa < 2 cm y sin úlceras (indicación expandida)

La DSE se considera la primera elección. En comparación con la mucosectomía, la DSE ofrece tasas significativamente más altas de resección en bloque (92% vs. 52%; OR 9,69, IC del 95% 7,74–12,13) y R0 (82% vs. 42%; OR 5,66, IC del 95%: 2,92–10,96) y menor recurrencia (1% vs 6%; OR 0,10, IC del 95%: 0,06–0,18) con tasas similares de hemorragia post-procedimiento (9%), manteniendo estos resultados incluso para lesiones menores a 10mm; pero por otro lado la DSE asocia procedimientos más largos con mayor riesgo de perforación (4% vs. 1%; OR 4,67, IC del 95%: 2,77–7,87)(218–220) .La mucosectomía debería considerarse como una alternativa para lesiones plano-elevadas (0-IIa) menores a 10 mm, y con baja probabilidad de histología avanzada, y siempre que el endoscopista sienta que se puede lograr una resección R0 en bloque(150,221).

En cuanto a la comparación entre disección submucosa y cirugía, la balanza se inclina también a favor de la disección, incluso para las indicaciones expandidas, la disección puede tener una eficacia a largo plazo comparable a la cirugía en pacientes mayores(222). En 4 metanálisis que compararon la DSE con la gastrectomía, no se observaron diferencias significativas en la tasa de SG ni la cáncer específica con tasas a 5 años que oscilaron entre 90% y 96% para ambos tratamientos, aunque se observaron mayores tasas de recurrencia tras la DSE (1.4% a 9.24% comparado con 0.4% a 5.94% tras la cirugía) con

un OR de hasta 10,84 para cánceres metacrónicos (IC 95% 6,43-18,26) complicaciones postoperatorias para la DSE con un OR de 0,39 (IC 95%: 0.28-0.55) y menor estancia hospitalaria (223–226). Además, la DSE se asocia a un tiempo de procedimiento menor, una estancia hospitalaria más corta y menos eventos adversos postoperatorios (OR 0,47) y menor mortalidad (OR 0,21) (224), y además tiene un impacto positivo en la calidad de vida en comparación con la gastrectomía(227–230).

En cuanto a indicaciones expandidas, al centrarse específicamente en el tipo indiferenciado de cáncer gástrico precoz, un estudio de cohorte que incluyó a 730 pacientes mostró que el tipo mixto o indiferenciado con invasión submucosa tiene un alto riesgo (24-29%) de MG y no debe considerarse para resección endoscópica (231).

Con respecto a la técnica endoscópica más apropiada para la aparición de lesiones metacrónicas, un metanálisis concluyó que la DSE o la cirugía son preferibles a la mucosectomía debido principalmente a un mayor riesgo de resección incompleta con la mucosectomía, confirmando que la mucosectomía solo debe considerarse para lesiones pequeñas y benignas(232).

La resección endoscópica estaría indicada luego de un apropiado estudio para lesiones con potencial curativo tras una resección local, reservando la cirugía como primera opción para lesiones con signos de invasión submucosa profunda o que sobrepasen los criterios de indicación endoscópica. En muchas ocasiones hay discordancia entre las biopsias pre resección con el diagnóstico final, por lo que en términos generales la indicación es de estadiaje con potencial curativo. Por ejemplo, una lesión visible con biopsias de DBG, presenta un riesgo del 25% de tener una histología más avanzada en la pieza de resección endoscópica (un 6% del total serían carcinomas), sobre todo lesiones mayores a 2cm, con depresiones o con superficie nodular, por otro lado presentaría una probabilidad baja de un 6,4% de no presentar displasia en la muestra final, según un metanálisis que incluyó 16 estudios y 3033 lesiones con biopsias de DBG (233). En un estudio que analizó retrospectivamente 427

neoplasias precoces gástricas con biopsias de DAG, se observó una discordancia con la histología final tras la resección en el 76,3% de las lesiones, con una histología final de carcinoma en el 66,5% (incluyendo cáncer submucosa en el 8,9% del total) y una histología menos avanzada en el 9,8%(44).

Indicaciones de resección endoscópica de neoplasias precoces gástricas	Comentario
Indicaciones Absolutas (clásicas)	
Lesiones displásicas de cualquier tamaño	Basados en el diagnóstico óptico con biopsias previas compatibles. Son lesiones confinadas al epitelio, sin riesgo de afectación linfática.
Adenocarcinomas intramucosos de tipo diferenciado, de cualquier tamaño en ausencia de ulceración y ≤ 3 cm en presencia de ulceración.	Basados en el diagnóstico óptico con biopsias previas compatibles, que no presenten signos de invasión profunda: úlcera profunda, márgenes elevados, convergencia de pliegues, nodularidades, signo de no extensión o elevación de aspecto submucoso
Indicación “expandida”	
Adenocarcinomas de tipo indiferenciado sin signos de invasión submucosa < 2 cm y sin úlceras.	Basados en el diagnóstico óptico con biopsias previas compatibles, que no presenten signos de invasión profunda: úlcera profunda, márgenes elevados, convergencia de pliegues, nodularidades, signo de no extensión o elevación de aspecto submucoso extensión o elevación de aspecto submucoso
Otros	
Estadía de lesiones no filiadas o con riesgo de invasión profunda	Ofrece diagnóstico histológico definitivo (con potencial curativo)

Tabla 17. Indicaciones para la resección endoscópica de neoplasias gástricas precoces

8.4.4. Neoplasias precoces colorrectales

El manejo quirúrgico de las neoplasias precoces colorrectales permitiría una resección completa en bloque, pero conlleva la extirpación de un segmento del colon, implicando mayores costos y complicaciones debido al procedimiento invasivo y la pérdida de órgano. Las técnicas endoscópicas, al ser mínimamente invasivas, ofrecen una eficacia comparable a la cirugía, pero con un mejor perfil de seguridad y menor costo(234–238), lo que las convierte en el tratamiento de elección para las neoplasias benignas epiteliales colorrectales ([Tabla 18](#)), o el carcinoma invasivo en determinadas condiciones.

En un análisis retrospectivo comparativo de 310 resecciones endoscópicas y 81 cirugías para pólipos benignos (incluyendo adenocarcinomas intramucosos) ≥ 2 cm, la resección endoscópica fue efectiva en el 97% de los casos, con una tasa significativamente menor de eventos adversos graves comparada con la cirugía colorrectal (0,6% vs 22%, $p = 0,00001$)(237). También se comparó retrospectivamente un enfoque escalonado endoscópico en 38 pacientes (iniciar el abordaje endoscópico y pasar a un abordaje híbrido o puro laparoscópico o quirúrgico si precisa) frente a la cirugía directa en 52 pacientes, observando menos complicaciones con el abordaje endoscópico inicial (13% vs 33%; $p = 0,03$) y menor tiempo de estancia hospitalaria (mediana, 0 vs 4 días; $p < 0,001$) conllevando menores costes (4790\$ vs 13,004\$; $p < 0,001$) (238) como se ha observado en otros estudios de coste-efectividad (236,239), en el que la diferencia de coste por intervención de un paciente sería de 7602 \$ (IC 95% 8458\$-9220\$; $p < 0,001$)(239).

Dentro de las técnicas de resección endoscópica colorrectal tenemos la mucosectomía clásica, la UEMR, la resección endoscópica transmural y la DSE. La elección de cada técnica se basa en la localización, la morfología, tamaño, y riesgo de que contengan componente invasivo (pólipo maligno) y otras características técnicas como la maniobrabilidad o accesibilidad, valorando el perfil de coste efectividad y de seguridad además de la viabilidad técnica de cada operador para realizar la técnica. Por ejemplo, en el caso de

una lesión con riesgo de invasión submucosa a la que se debería ofrecer una resección en bloque de estadiaje con potencial curativo, que en caso de histología desfavorable no afectaría el pronóstico de la cirugía (240), la resección transmural podría ofrecer la ventaja de un margen vertical más profundo en comparación con las demás técnicas. Por otro lado, la DSE al ser la única técnica que permite la resección en bloque independientemente del tamaño de la lesión, sería la técnica ideal para lesiones >25mm con sospecha de componente invasivo que no puedan resecarse de forma reglada o consistentemente en bloque por otras técnicas. Sin embargo, dada su complejidad técnica especialmente en el colon proximal donde la maniobrabilidad tiende a ser peor, los resultados tienden a mostrar mayores tiempos de procedimiento y complicaciones en comparación con la mucosectomía clásica. De acuerdo a un metanálisis de 12 estudios retrospectivos comparativos de mucosectomía vs DSE con 1850 lesiones colorrectales, la mucosectomía reduce el tiempo de procedimiento en 53,6 minutos (IC 95% 51,3-55,9, $p < 0,001$) con menos eventos adversos (OR = 0.40, IC 95% 0,23- 0,71, $P < 0,001$), pero menores tasas de resección en bloque (OR = 0,15, IC 95% 0,07- 0,30, $P < 0,001$) y R0 (OR = 0,32, IC 95% 0,1-0,65, $P < 0,001$) y más recurrencias (OR = 5.88, IC 95% 2,15-16,07, $p = 0,037$)(241).

En un estudio comparativo sobre la rentabilidad de la DSE frente a la mucosectomía en el tratamiento de LSTs mayores de 20 mm se concluyó que el enfoque de DSE de forma selectiva era la estrategia más rentable, evitando 19 cirugías adicionales por cada 1000 casos en comparación con la mucosectomía, mientras que un enfoque de DSE universal añadiría una reducción adicional de 13 cirugías, pero con un incremento de 210,11 dólares por cirugía evitada, justificándose únicamente para neoplasias precoces rectales de alto riesgo donde la cirugía asocia mayor morbilidad(151). En un metanálisis de 51 series con 11260 casos de DSE colorrectal, solo el 15% de las lesiones presentaban invasión submucosa, siendo el 8% del total lesiones con invasión submucosa superficial y por lo tanto que se beneficiarían de una DSE(61).

Por ello es que la ESGE recomienda un enfoque selectivo (150), ofreciendo la mucosectomía como primera línea para la mayoría de lesiones superficiales colorrectales (alta probabilidad de lesión benigna intramucosa), reservando la resección en bloque mediante disección submucosa para las lesiones con riesgo de invasión submucosa (lesiones nodulares o deprimidas y/o de localización rectal) que requieren asegurar un correcto estudio histológico, aunque en algunos centros con mucha experiencia en disección submucosa que presentan muy baja tasa de complicaciones y de recurrencias, podrían preferir un enfoque más universal de la disección (podría ser más coste-efectivo al reducir colonoscopias de seguimiento), pero estos resultados no son extrapolables a todos los centros (61,151–153,242).

Indicaciones de resección endoscópica de neoplasias precoces de colon y recto	Comentario
Adenomas de cualquier tamaño sin signos de invasión profunda	Basados en el diagnóstico óptico. No requiere biopsias previas.
Lesiones serradas con o sin displasia sin signos de invasión profunda	Basados en el diagnóstico óptico. No requiere biopsias previas.
Otros	
Estadía de lesiones no filiadas o con riesgo de invasión profunda	Ofrece diagnóstico histológico definitivo (con potencial curativo)

Tabla 18. Indicaciones de resección endoscópica para neoplasias precoces de colon y recto.

8.5. Manejo post-resección de las neoplasias precoces.

La muestra obtenida de una resección endoscópica se debe procesar adecuadamente. Esto es especialmente importante para lesiones con riesgo de histología avanzada o neoplasias invasivas, en estas situaciones es recomendable extender la lesión con los bordes hacia afuera y con la mucosa orientada hacia arriba (**Figura 24**), siendo útil el marcar el borde oral o anal que podría ayudar en la toma de decisiones sobre una eventual cirugía posterior. Hay que tener en cuenta que el estiramiento del espécimen podría disminuir el grosor de la submucosa, por lo que hay que evitar el sobrestiramiento de la misma, y por otro lado una fijación inadecuada del antes de la fijación en formol podría llevar a un encogimiento de la submucosa(243,244).

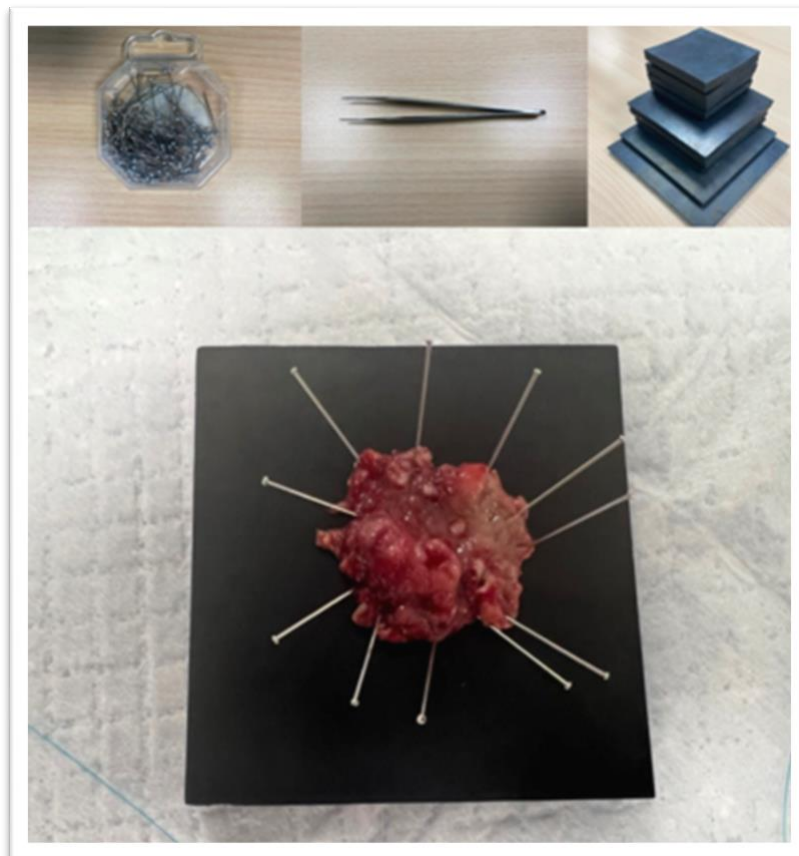


Figura 24. Orientación de la muestra resecada antes de enviar a evaluación histológica. Se pueden utilizar alfileres, pinzas para orientarla con la mucosa hacia arriba sobre una placa de

caucho o poliestireno. Figura elaborada por el autor, con imágenes cortesía del Dr. Julio Guilarte.

En la evaluación histológica, es fundamental que se informe el tamaño de la pieza y de la lesión, el tipo histológico, el grado de diferenciación del tumor, el nivel de invasión, y cuando esté presente, la profundidad de invasión submucosa. Se debe informar la profundidad de invasión en micras o mm, contando desde la muscularis mucosa hasta la profundidad del frente invasor. En caso que no se identifique claramente la muscular mucosa (por destrucción por el carcinoma, discontinuidad de la misma o artefactos de la muestra) la medición deberá ser desde la superficie epitelial de la lesión hasta el frente invasor submucoso(25,150,221,245–247), habiéndose reportado la necesidad de realizar la medición desde la superficie epitelial en el 67% de una muestra de 568 pT1 colorrectales resecados por cirugía por problemas en la identificación de la muscularis mucosa. Todas estas mediciones dieron una profundidad de invasión submucosa $\geq 1000 \mu\text{m}$ (248). En el esófago de Barrett, que tiene doble capa muscular, es recomendable que la histología sea evaluada por un patólogo dedicado o por al menos dos patólogos, ya que puede haber discordancias en la medida de la profundidad de invasión submucosa(249). También se debe informar la afectación linfática o venosa, la presencia de budding, los márgenes libres o afectados tanto horizontales como verticales e informar de otros factores como la presencia de mucina, o aquellos que el patólogo considere relevante.

En función de los hallazgos histológicos, se puede estratificar el riesgo de afectación ganglionar. La sociedad europea de endoscopia digestiva (ESGE)(150) considera la siguiente categorización del riesgo:

- Muy bajo riesgo: riesgo de afectación ganglionar $<1\%$. Corresponde a las displasias (DBG o DAG) y a los carcinomas intramucosos esofagogástricos con criterios de buen pronóstico.
- Bajo riesgo: riesgo de afectación ganglionar 1-3%:
- Alto riesgo: riesgo de afectación ganglionar $>3\%$

En general, para las neoplasias precoces de muy bajo y bajo riesgo, se puede considerar el tratamiento local como curativo. Sin embargo, en los casos de alto riesgo, será necesario complementar el tratamiento con una terapia oncológica de rescate, para asegurar la extirpación completa o el tratamiento adecuado de los ganglios regionales.

8.5.1. Esófago de Barrett y adenocarcinoma

La resección endoscópica se considera curativa (o preventiva de adenocarcinoma) para las lesiones visibles con displasia sobre Barrett, y de muy bajo riesgo de afectación ganglionar para los carcinomas intramucosos sin invasión angiolinfática. Los carcinomas con invasión de la submucosa que sean de bajo riesgo (máximo 500 micras y sin invasión angiolinfática) presentan un riesgo de enfermedad ganglionar <3% y mucho más bajo que la morbilidad asociada a la esofagectomía, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho. En las invasiones submucosas profundas se recomienda considerar la esofagectomía, aunque parece ser que la invasión submucosa de hasta 1000 µm asocian un riesgo bajo de enfermedad ganglionar.

Debido a la elevada tasa de lesiones metacrónicas o recurrencias sobre el Barrett no erradicado (11-30%, RR 2.8, IC95% 1.7-4.6) (173), se recomienda la erradicación completa del esófago de Barrett residual después de la resección, preferiblemente mediante radiofrecuencia o, de forma alternativa, mediante otros tratamientos como el argón o la crioblación, siendo la tasa de erradicación muy elevada (>90%)(250–254). El seguimiento después de la erradicación debe incluir una endoscopia de alta definición con biopsias dirigidas a posibles lesiones visibles o aleatorias en la zona del cardias a los 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 10 años después del último tratamiento en lesiones con DAG o adenocarcinoma y a los 1, 3 y 5 años en pacientes lesión inicial con DBG, según las recomendaciones de la última actualización de la guía de la ESGE(255–264). En la **Figura 25** resumimos el manejo tras la resección de lesiones precoces sobre Esófago de Barrett.

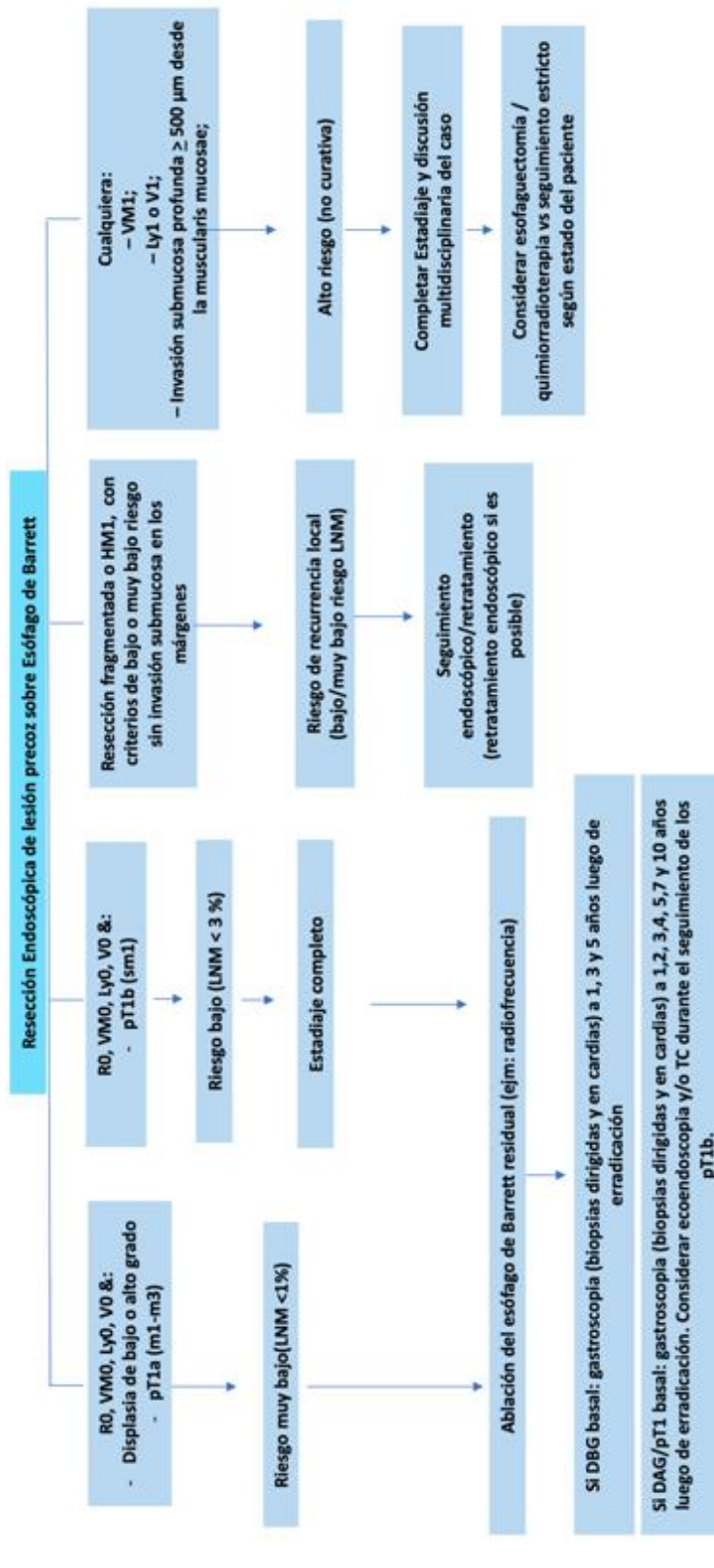


Figura 25. Manejo tras la resección de neoplasias precoces sobre Esófago de Barrett (264,265).

8.5.2. Carcinoma escamoso esofágico y lesiones displásicas

La resección endoscópica muestra muy buenos resultados con tasas de supervivencia general y específica a 5 años del 98-100% para carcinomas intrapiteliales y del 85-95% para carcinomas que llegan a lámina propia que no tengan afectación circunferencial(191), requiriendo un seguimiento endoscópico apropiado (endoscopia a los 3, 6 y 12 meses y luego anual) debido a una alta incidencia de lesiones metacrónicas, del 20,3% (IC del 95%: 13,8% a 26,8%) de acuerdo a un metanálisis de 22 estudios, que también identificó como uno de los factores de riesgo el tabaquismo(198). La vigilancia estrecha con pruebas de imagen o el plantear radioterapia adicional pueden considerarse después de una resección endoscópica de bajo riesgo en carcinomas escamosos pT1a-m3 o pT1b-sm1 dependiendo del estado clínico del paciente, sobre todo cuando son menores a 2cm (266). La quimiorradioterapia podría ser más conveniente que la radioterapia sola en pacientes jóvenes con buen estado general. En un análisis retrospectivo que comparó carcinomas pT1a-m3 y pT1b que fueron tratados mediante DSE con quimiorradioterapia o radioterapia (n=40) versus esofaguectomía (n=32) la SG fue similar a los 3 y 5 años en ambos grupos (75% y 66,7% vs 65,6% y 53,3% respectivamente) con la aparición de lesiones metacrónicas en el 30% de las DSE (0% tras cirugía) todas tratadas nuevamente por DSE (75% eran DAG)(267). La esofaguectomía asocia una morbilidad elevada pudiendo llegar a tener una mortalidad a los 30 días del 10%(268) por lo que es una opción para pacientes jóvenes y en buen estado con criterios de alto riesgo (resección no curativa) especialmente si hay invasión submucosa profunda e invasión linfovascular, ya que podría mejorar la supervivencia general(197,267,269–271).

En la **Figura 26** resumimos el manejo tras la resección de neoplasias precoces sobre mucosa escamosa esofágica.

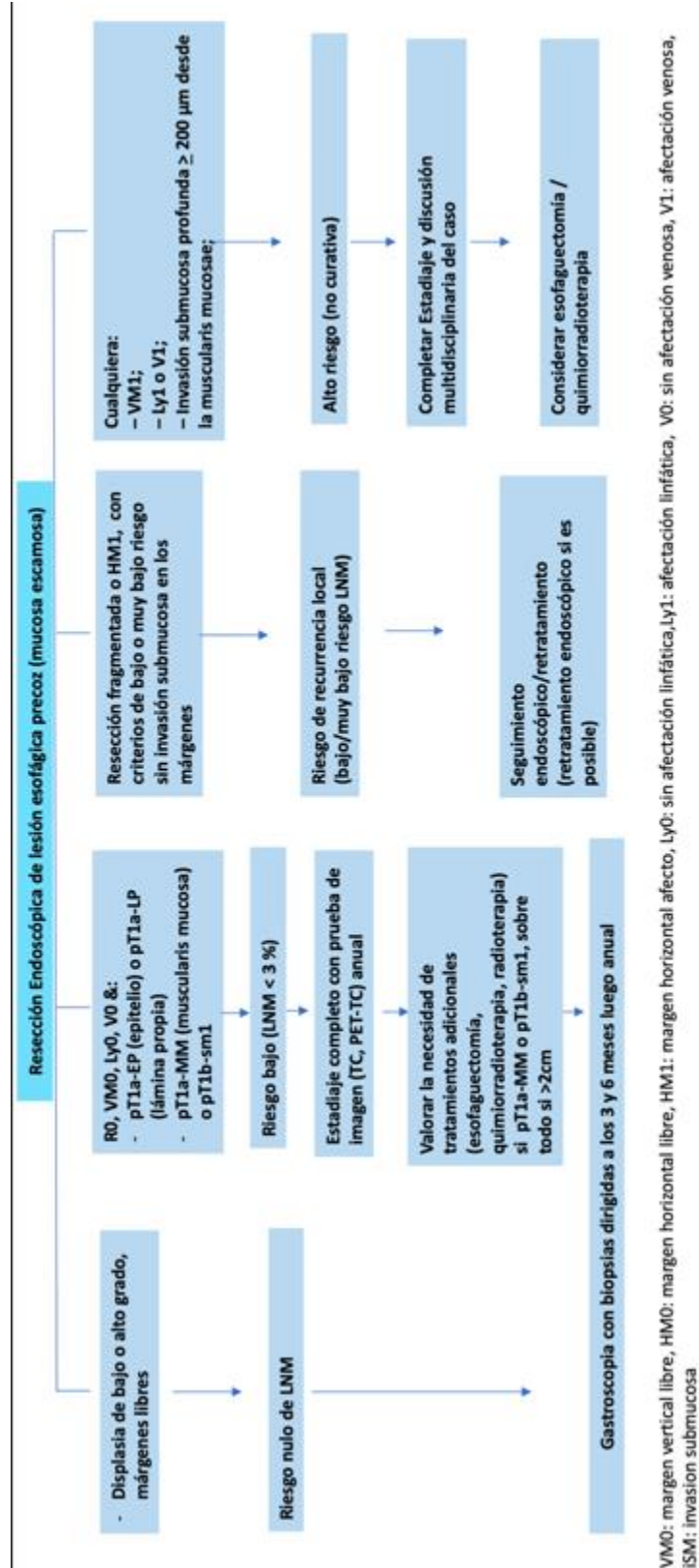


Figura 26. Manejo tras la resección de neoplasias precoces sobre mucosa escamosa esofágica(150,265).

8.5.3. Neoplasias precoces gástricas

La resección R0 de lesiones displásicas (bajo o alto grado) se considerarían curativas, o conceptualmente preventivas del cáncer gástrico, teniendo en cuenta que existe un riesgo del 9,3% de aparición de lesiones metacrónicas según un metanálisis que incluyó 52 estudios(272).

Por otro lado, una resección R0 de un cáncer gástrico precoz que cumple criterios de bajo riesgo, asocia una SG y cáncer-específica a 5 años similar a la observada después de la cirugía, con un 90% de SG a 5 años después de la resección endoscópica de acuerdo a un estudio de “mundo real” prospectivo multicéntrico japonés(273). La guía japonesa (247) sigue un algoritmo estratificando la curabilidad de la lesión según la clasificación eCura para recomendar el manejo (**Figura 27**), que es diferente del sistema eCura para prevenir el riesgo de MG, que comentaremos más adelante.

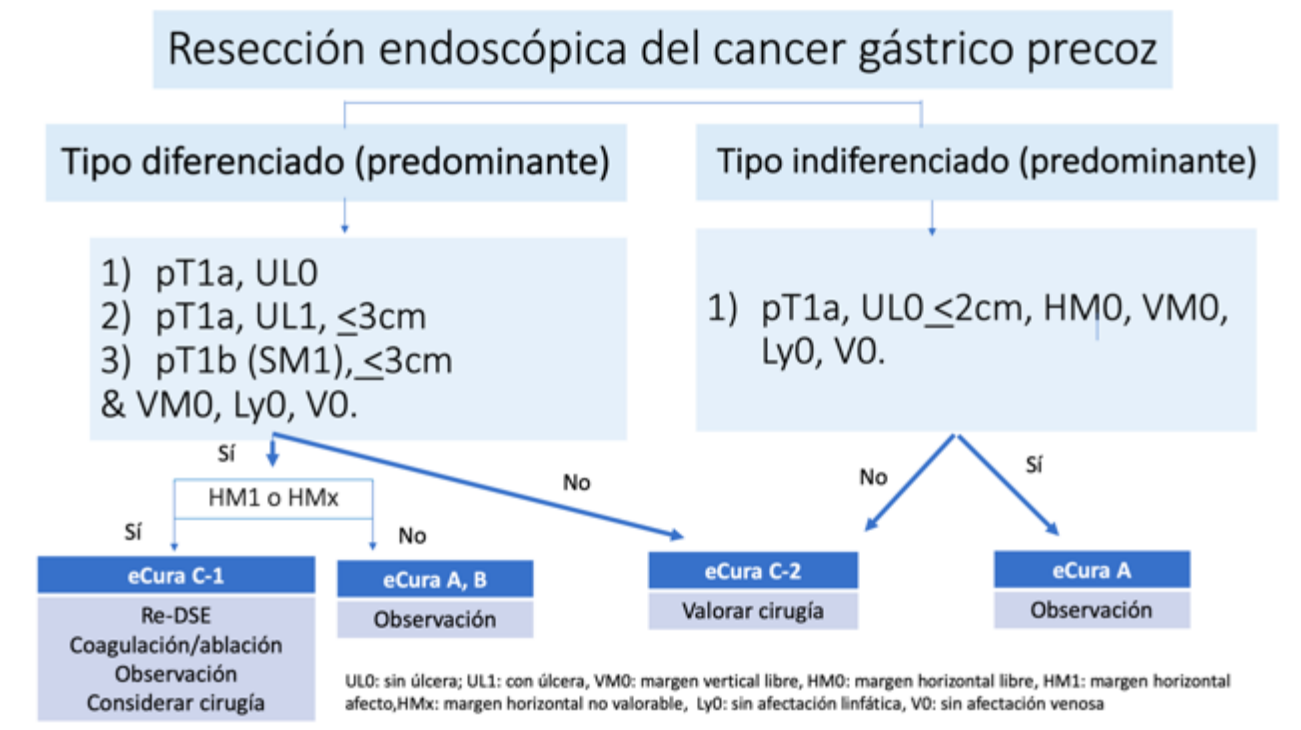


Figura 27. Manejo tras la resección endoscópica de un cáncer gástrico precoz. Adaptado de la guía japonesa (247)

En la guía europea (150) se recomienda el siguiente manejo según la histología:

a) Resección de muy bajo riesgo (riesgo de MG < 0.5%–1%): No se recomienda generalmente ningún procedimiento de estadificación adicional ni tratamiento:

- Resección en bloque R0; lesión displásica/pT1a, diferenciada, sin invasión linfovascular, independientemente del tamaño si no hay ulceración y ≤ 3 cm si hay ulceración.

b) Resección de bajo riesgo (riesgo de MG < 3%): Estadificación completa, no se recomienda generalmente ningún tratamiento adicional:

Resección en bloque R0; lesión sin invasión linfovascular y:

- pT1a, tipo predominante pobremente diferenciado o no diferenciado, tamaño ≤ 2 cm, sin ulceración; o
- pT1b, invasión ≤ 500 μ m, diferenciada, tamaño ≤ 3 cm.

c) Resección de riesgo local (riesgo muy bajo de MG pero mayor riesgo de persistencia/recurrencia):

Se recomienda la vigilancia endoscópica/retratamiento en lugar de otros tratamientos adicionales:

- Resección fragmentada o margen horizontal positivo de un tumor que de otro modo cumple con los criterios de muy bajo riesgo.
- Siempre que no haya tumor invasivo submucoso en el margen de resección: resección fragmentada o margen horizontal positivo del tumor; pT1b; invasión ≤ 500 μ m; bien diferenciado; tamaño ≤ 3 cm; VM0.

d) Resección de alto riesgo (no curativa): Estadificación completa y considerar tratamientos adicionales (cirugía) en discusión multidisciplinaria en cualquier lesión con cualquiera de los siguientes criterios:

- Margen vertical positivo.
- Invasión linfovascular.
- Invasión submucosa profunda ($> 500 \mu\text{m}$ desde la muscularis mucosa).
- Ulceración o tamaño $> 2 \text{ cm}$, en lesiones pobremente diferenciadas.
- Tamaño $> 3 \text{ cm}$ en lesiones pT1b diferenciadas con invasión submucosa $< 500 \mu\text{m}$, o en lesiones intramucosas ulceradas.

Es recomendable realizar una gastroscopia de seguimiento (endoscopia de alta definición y cromoendoscopia con biopsias de las áreas sospechosas) a los 3–6 meses y luego anualmente después de una resección de muy bajo o bajo riesgo, o después de una resección con riesgo local sin recurrencia. En caso de encontrar una lesión metacrónica, el tratamiento sería como el de cualquier lesión gástrica primaria. En una revisión sistemática reciente, la DSE mostró mejores resultados en cuanto a resección completa en comparación con la mucosectomía (OR 5,88, IC 95% 1,79-19,35) y resultados similares a la cirugía (OR 0,57, IC 95% 0,04-8,04), para lesiones metacrónicas o recurrencias (232). Basado en un metaanálisis reciente que identificó factores de riesgo para lesiones metacrónicas después de la resección endoscópica o la gastrectomía subtotal, se desarrolló el score FAMISH para predecir el riesgo de lesiones metacrónicas después de la DSE gástrica, identificando un grupo de bajo riesgo que podría beneficiarse de intervalos de vigilancia ampliados (contribuyendo a una vigilancia más "ecológica") (272,274).

La cirugía muestra mejorar la supervivencia con respecto a solo seguimiento en el grupo de alto riesgo. La necesidad de cirugía después de una resección de alto riesgo deberá decidirse en una discusión multidisciplinaria considerando el riesgo de metástasis ganglionar, la edad, las comorbilidades y la esperanza de

vida del paciente, pudiendo utilizarse el eCura Score para valorar el riesgo de MG(134,275). En la **Figura 28** resumimos las recomendaciones de la guía ESGE añadiendo las consideraciones del score FAMISH y el Score del sistema eCura(134,150,274,275).

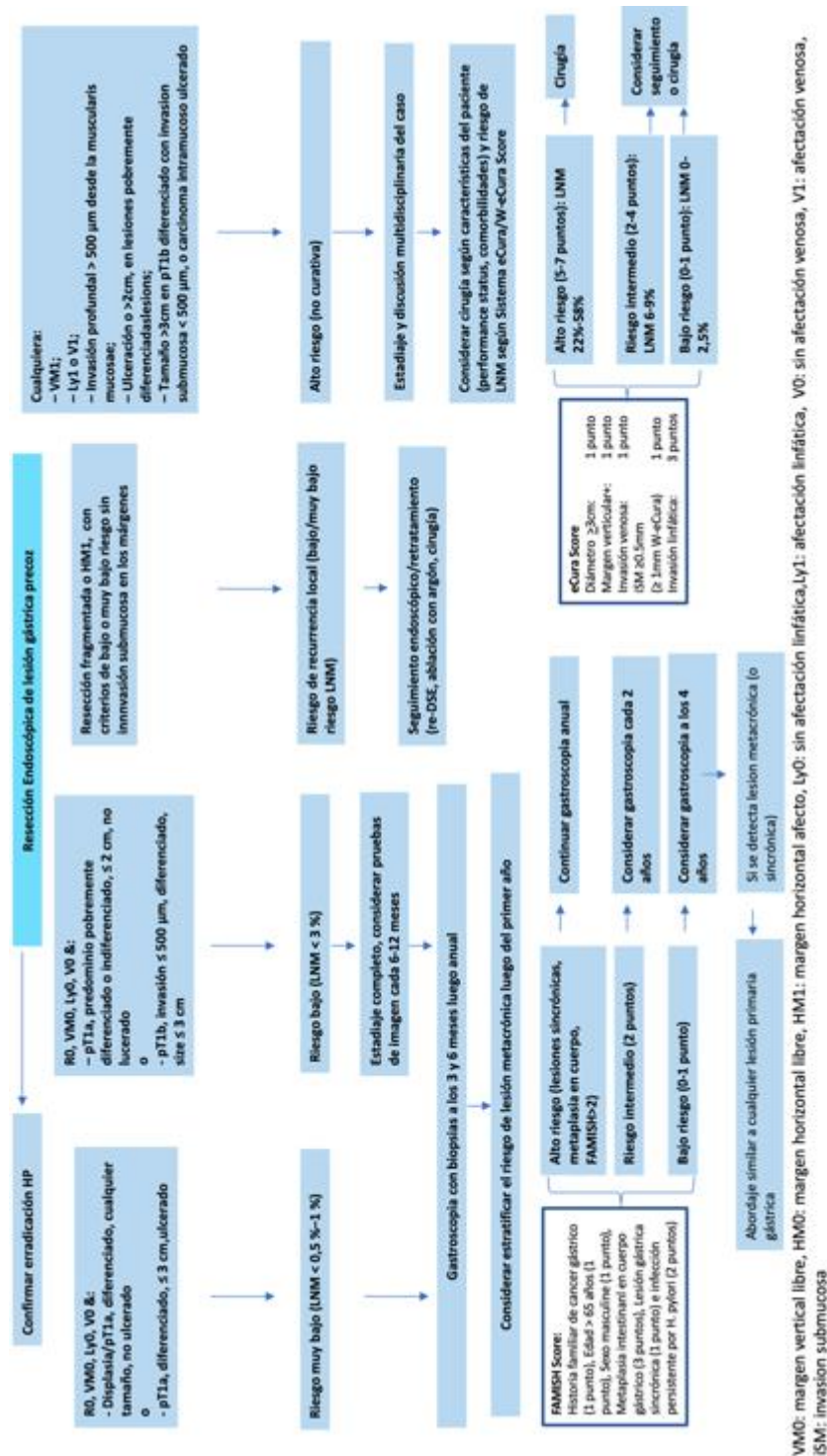


Figura 28. Manejo tras la resección endoscópica de una neoplasias gástrica precoz clasificando las lesiones en muy bajo, bajo y alto riesgo de MG, o riesgo de recurrencia local, considerando el score FAMISH y el sistema eCura Score (134,150,265,274,275).

8.5.4. Neoplasias precoces colorrectales

Luego de una resección en bloque con márgenes libres histológicos de lesiones serradas o de adenomas con DBG o DAG, se recomienda una colonoscopia de seguimiento a los 3 años (**Figura 29**) (276,277), habiéndose observado hallazgos similares al año y a los 3 años tras la resección de adenomas de acuerdo a un ensayo clínico en el que se aleatorizaron 1418 pacientes a estos dos intervalos de seguimiento(278). En los casos de lesiones mayores a 20mm resecadas de forma completa y fragmentada, se recomienda una colonoscopia de revisión a los 4-6 meses para valorar cualquier posible recidiva o tejido residual y otro control a los 18 meses. Un metanálisis con 33 estudios mostró que el 75% de las recurrencias luego de una mucosectomía se detectaron a los 3 meses, aumentando a más del 90% a los 6 meses (279). En caso de resección incompleta, un nuevo intento de mucosectomía a partir de las 4-8 semanas es viable y permitiría completar la resección en un 83,7% de los casos(280).

En el caso de histología maligna, se consideran factores de alto riesgo histológicos para afectación ganglionar los siguientes: la invasión submucosa $\geq$ sm2 o $\geq$ 1000 μ m, invasión vascular, invasión linfática, carcinoma pobremente diferenciado y budding tumoral de alto grado, y por lo tanto, se recomienda la cirugía. Sin embargo, en estas situaciones, la cirugía es “limpia” en 65-85% de los casos sin encontrar tumor residual o MG (281–284), lo que implica un sobretratamiento con los actuales criterios de riesgo histológicos.

Por ello, aunque se recomienda la cirugía oncológica en los casos de alto riesgo o resecciones no curativas, una actitud conservadora de seguimiento podría ser una opción en casos seleccionados de pT1 rectal que presentan como único factor de riesgo la invasión submucosa, valorando y sopesando los riesgos de la afectación ganglionar versus los riesgos propios de la cirugía (**Figura 30**)(22,150,285–289) según el estado clínico del paciente y sus expectativas, teniendo en cuenta que el tiempo de aparición de la recidiva suele ser dentro de los 6 años post resección(285) . Por otro lado, en caso de

resecciones pT1 de alto riesgo, la quimioradioterapia parece ser una alternativa a considerar frente a la cirugía oncológica rectal en casos seleccionados en un comité multidisciplinar(290,291).

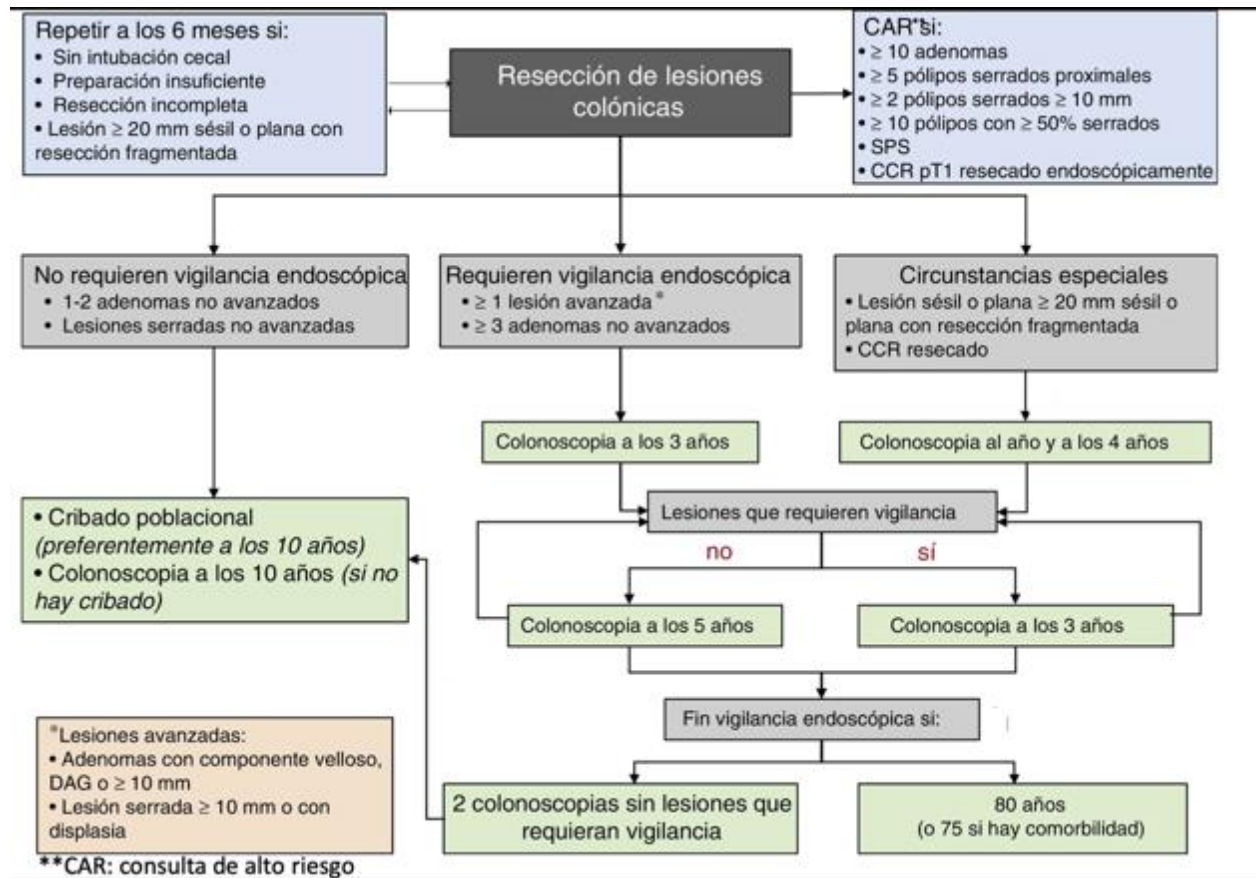


Figura 29. Seguimiento tras la resección de lesiones de colon, modificado de (277)

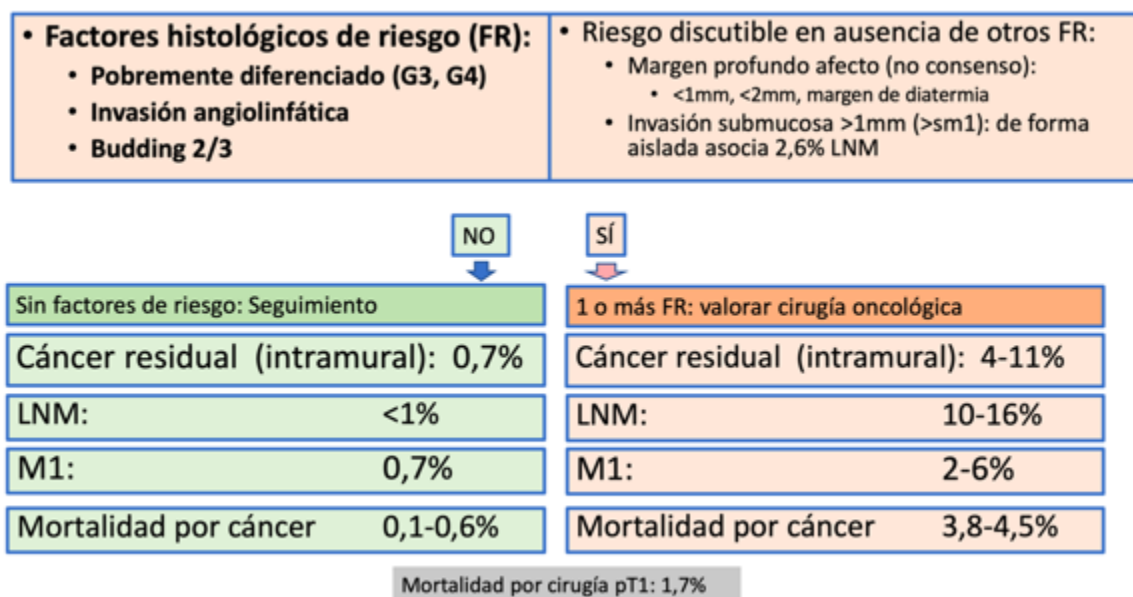


Figura 30.. Factores histológicos de riesgo para afectación ganglionar, metastásica o mortalidad en pT1 colorrectales y mortalidad por cirugía(150,285–288).

8.6. Justificación de la tesis

La detección y caracterización endoscópica de neoplasias precoces del tracto gastrointestinal ha experimentado una notable mejora desde 2008 con la introducción de los programas de cribado poblacionales de cáncer colorrectal y el desarrollo y expansión de técnicas endoscópica avanzadas diagnósticas. Además el desarrollo de técnicas endoscópicas de resección permiten obtener resultados similares a la cirugía con un mejor perfil de seguridad, ya que son tratamientos mínimamente invasivos que pueden llegar a realizarse de forma ambulatoria y que permiten la preservación del órgano ofreciendo una recuperación rápida con la consiguiente mejora de la calidad de vida del paciente y reducción de los costes para el sistema sanitario.

Para el tratamiento endoscópico de la neoplasia precoz esofágica y gástrica, debido a la posibilidad de presentar un componente invasivo, se prioriza la

resección en bloque para un correcto estadiaje histológico, por lo que la DSE es la técnica de elección para la mayoría de lesiones mayores a 10mm, dejando a la cirugía en un segundo plano debido a su mayor coste y morbilidad asociada.

Por otro lado, dado que la gran mayoría de lesiones colorrectales son neoplasias no invasivas, aquí se priorizan los abordajes mínimamente invasivos, eficientes, coste-eficaces y seguros debido a la alta prevalencia de esta entidad (se estima que hasta el 50% de la población mayor de 50 años tiene al menos un adenoma) y buen pronóstico oncológico. Por ello, la polipectomía y la mucosectomía en sus diferentes facetas es la técnica de elección para tratar la inmensa mayoría de estas lesiones.

La DSE, nacida en Japón, es una técnica laboriosa y que puede asociarse a tiempos largos de procedimiento con resultados que pueden verse altamente modificados por la habilidad y experiencia del operador. Por ello, es fundamental evaluar los resultados de esta técnica para las neoplasias precoces esofagogástricas en nuestro medio antes de poder establecer recomendaciones sobre su uso generalizado.

La mucosectomía es una técnica coste-efectiva que permite reseca la mayor parte de neoplasias colorrectales benignas. Sin embargo, la tasa de éxito se ve afectada en algunas situaciones, bien sea por el tamaño o la complejidad de la lesión (**Figura 31**). En este sentido, la UEMR se ha postulado como una alternativa a la mucosectomía clásica y podría llegar a ser considerada como el tratamiento endoscópico de primera línea en el manejo de lesiones colorrectales difíciles.

Morphology	Special location	Biology	Previous manipulation
Non-granular morphology; Large sessile; Depressed area	Appendicular orifice; Ileocecal valve; Diverticulum; Anal margin; Flexures	Poor/Non-lifting (Fibrosis, desmoplastic reaction); High impedance (fat); Easy bleeding (arterioles hiding in fat, high density of vessels)	Tattooing; Biopsies/"macrobiopsies;" Prior resection attempt
			

DOI: 10.4253/wjge.v14.i3.113 Copyright ©The Author(s) 2022

Figura 31. Principales características de las lesiones complejas colorrectales(27)

En esta tesis se evalúa por primera vez los resultados de la implementación de la DSE a gran escala en España en el tratamiento de lesiones superficiales de esófago y estómago, con la particularidad de que se trata de una zona con baja prevalencia de cáncer gástrico y de carcinoma escamoso esofágico.

También se compara la eficacia de la variedad más novedosa de mucosectomía (la UEMR) versus a la mucosectomía clásica en el tratamiento de las lesiones colorrectales en nuestro medio y se evalúa una modificación de la misma que consiste en la formación de un pseudopólipo con la ayuda de un capuchón que podría ser de utilidad en situaciones complejas.



HIPÓTESIS

9. Hipótesis de trabajo de la tesis doctoral

Hipótesis:

Las nuevas técnicas de resección endoscópica (UEMR, DSE) son eficaces y seguras en nuestro medio para la resección de lesiones neoplásicas localizadas en el tracto gastrointestinal alto y bajo, incluyendo situaciones anatómicamente complejas.



OBJETIVOS

10. Objetivos

El objetivo general de la presente Tesis Doctoral consiste en:

Evaluar la eficacia y seguridad de las nuevas técnicas de resección endoscópica para el tratamiento de neoplasias precoces en el tracto gastrointestinal, incluyendo lesiones esofagogástricas y colorrectales, en nuestro medio.

Los objetivos específicos de la presente Tesis Doctoral son los siguientes:

1. Evaluar la efectividad de la disección submucosa endoscópica para el tratamiento de neoplasias esofágicas precoces en España.
 - a. Evaluar las tasas de resección en bloque, R0 y curativa.
 - b. Identificar los factores predictores de resección no curativa.
 - c. Evaluar las complicaciones intra y postprocedimiento.
2. Describir los resultados de la disección submucosa endoscópica para el tratamiento de neoplasias gástricas precoces en España, un país con baja incidencia de cáncer gástrico.
 - a. Evaluar las tasas de resección en bloque, R0 y curativa.
 - b. Analizar los factores independientes asociados con la dificultad de la disección submucosa endoscópica.
 - c. Evaluar las complicaciones intra y postprocedimiento.
3. Comparar la eficacia y seguridad de la mucosectomía *underwater* y de la mucosectomía clásica en la resección de lesiones colorrectales no pediculadas de 2 cm o mayores.
 - a. Comparar las tasas de recurrencias.
 - b. Comparar la tasa de resección completa, en bloque y R0 histológico.
 - c. Comparar los tiempos de procedimiento.
 - d. Comparar la tasa de complicaciones.
 - e. Comparar el grado de dificultad del procedimiento.

4. Evaluar la eficacia y seguridad de la formación de pseudopólipos mediante la aspiración con capuchón endoscópico en medio acuático durante la mucosectomía *underwater* de lesiones colorrectales con componente plano, afectación apendicular o de válvula ileocecal.
 - a. Evaluar la tasa de resección completa y en bloque.
 - b. Evaluar la necesidad de otros tratamientos adyuvantes para completar la resección durante el mismo procedimiento.
 - c. Evaluar el daño de la escara y la tasa de perforaciones intraprocedimiento.
 - d. Evaluar la tasa de recurrencias.



***MATERIAL Y MÉTODOS, Y
RESULTADOS***

11. Pacientes y métodos

Objetivos tratados en el primer artículo de la Tesis Doctoral

Evaluar la efectividad de la disección submucosa endoscópica para el tratamiento de neoplasias esofágicas precoces en España.

- a. Evaluar las tasas de resección en bloque, R0 y curativa.
- b. Identificar los factores predictores de resección no curativa.
- c. Evaluar las complicaciones intra y postprocedimiento.

Título del primer artículo

Implementación de la disección endoscópica submucosa esofágica en España: resultados del registro nacional. Gastroenterología y Hepatología 2024;47:119-129.

Resumen del artículo publicado (en español)

Antecedentes y objetivos: La disección submucosa endoscópica (DSE) esofágica ha mostrado muy buenos resultados en el manejo de las neoplasias precoces esofágicas, sobre todo en Asia, habiendo menor experiencia en Occidente. Este estudio se propone evaluar la efectividad y seguridad de la DSE esofágica en España, mediante un análisis de un registro nacional prospectivo.

Métodos: Se incluyeron todas las neoplasias precoces esofágicas resecaadas mediante DSE en 17 hospitales, realizadas por 20 endoscopistas entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Se excluyeron las lesiones subepiteliales. La variable principal evaluada fue el porcentaje de resección curativa, definida como resección R0 sin criterios histológicos de mal pronóstico. Se utilizó análisis de

regresión logística para identificar predictores de resección no curativa, y se realizó un seguimiento de los pacientes para evaluar la supervivencia.

Resultados: Se realizaron 102 DSE en 96 pacientes. El éxito técnico fue del 100%, con un 98% de resección en bloque. Las tasas de resección R0 y curativa fueron del 77.5% y 63.7%, respectivamente. La mayoría de las lesiones correspondieron a neoplasias sobre esófago de Barrett (53.9%). La invasión submucosa profunda fue el principal factor asociado a la resección no curativa. Los eventos adversos incluyeron perforación (5%) y estenosis postprocedimiento (15.7%). Ningún paciente falleció ni requirió cirugía por eventos adversos.

Conclusión: La DSE esofágica en España es una técnica efectiva y segura para el tratamiento de neoplasias tempranas, logrando una tasa de curación en aproximadamente dos de cada tres pacientes.

Resumen: Este estudio demuestra que la disección submucosa endoscópica (DSE) esofágica es una técnica eficaz y segura para el tratamiento de neoplasias precoces en el esófago en España. Los resultados muestran una alta tasa de éxito técnico y resección en bloque, aunque la tasa de resección curativa es inferior a lo deseado, especialmente en carcinomas epidermoides (escamosos). La técnica presenta un riesgo aceptable de complicaciones y una mortalidad postoperatoria baja, respaldando su implementación como una opción viable en el manejo de estas lesiones en el entorno clínico español.



ORIGINAL

Implementación de la disección endoscópica submucosa esofágica en España: resultados del registro nacional



Enrique Rodríguez de Santiago^{a,*,1}, Alberto Herreros-de-Tejada^{b,c,1}, Eduardo Albéniz^{d,1}, Felipe Ramos Zabala^e, Gloria Fernández-Esparrach^f, Oscar Nogales^g, Pedro Rosón^h, Beatriz Peñas García^a, Hugo Uchima^{i,j}, Álvaro Terán^k, Joaquín Rodríguez Sánchez^{l,m}, Diego de Frutos^b, Sofía Parejo Carbonell^a, José Santiago^b, José Díaz Tasende^l, Charly Guarner Argenteⁿ, Pedro de María Pallarés^o, Ana Amorós^p, Daniel Barranco^d, Daniel Álvarez de Castro^a, Raquel Muñoz González^{i,j} y José Carlos Marín-Gabriel^l, en representación del grupo GSEED de resección mucosa y endoscopia del 3° espacio de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Centro de Investigación Biomédica en Red en el Área temática de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

^b Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA), Majadahonda, Madrid, España

^c Hospital La Luz, QuirónSalud, Madrid, España

^d Unidad de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Navarra NavarraBiomed, Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdISNA, Pamplona, España

^e Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Grupo HM hospitales, Boadilla del Monte, Madrid, España

^f Sección de Endoscopia, Servicio de Gastroenterología, ICMDM, Hospital Clínic de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. CIBEREHD. Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Vithas Xanit internacional Málaga, Málaga, España

ⁱ Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^j Centro Médico Teknon, Barcelona, España

^k Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

^l Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Unidad de Endoscopias, Hospital Universitario 12 de Octubre; Instituto de Investigación «I+12», Madrid, España

^m Servicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e.rodriguez.de.santiago@hotmail.com (E. Rodríguez de Santiago).

¹ Los tres autores comparten primera autoría

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^o Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España^p Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Recibido el 21 de octubre de 2022; aceptado el 21 de febrero de 2023

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Cáncer de esófago;
Endoscopia;
Disección
endoscópica
submucosa;
Esófago de Barrett;
Eventos adversos

Resumen:

Introducción y objetivos: Los resultados de la disección submucosa endoscópica (DSE) en el esófago no han sido evaluados en nuestro país. Nuestro objetivo principal fue analizar la efectividad y la seguridad de la técnica.

Material y métodos: Análisis del registro nacional prospectivo de DSE. Se incluyeron todas las lesiones superficiales esofágicas extirpadas mediante DSE en 17 hospitales (20 endoscopistas) entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Se excluyeron las lesiones subepiteliales. La variable principal fue el porcentaje de resección curativa. Se realizó un análisis de regresión logística para conocer los predictores de resección no curativa y un análisis de supervivencia.

Resultados: Se realizaron un total de 102 DSE en 96 pacientes. El éxito técnico fue del 100% y el porcentaje de resección en bloque, del 98%. El porcentaje de resección R0 y curativa fue del 77,5% ($n=79$; IC 95%: 68%-84%) y del 63,7% ($n=65$; IC 95%: 54%-72%), respectivamente. La histología más frecuente fue la neoplasia sobre esófago de Barrett ($n=55$ [53,9%]). El principal motivo de resección no curativa fue la invasión submucosa profunda ($n=25$). Los centros con menor volumen de casos obtuvieron cifras inferiores de resección curativa. El porcentaje de perforación, sangrado diferido y estenosis posprocedimiento fue del 5%, del 5% y del 15,7%, respectivamente. Ningún paciente falleció ni requirió cirugía por un efecto adverso. Tras una mediana de seguimiento de 14 meses, 20 pacientes (20,8%) recibieron cirugía y/o quimio-radioterapia, y 9 fallecieron (mortalidad del 9,4%).

Conclusiones: En nuestro medio, la DSE esofágica es curativa en aproximadamente dos de cada tres pacientes, con un riesgo aceptable de efectos adversos.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Esophageal
neoplasms;
Endoscopy;
Endoscopic
submucosal
dissection;
Barrett esophagus;
Adverse events

Implementation of esophageal endoscopic submucosal dissection in Spain: Results from the nationwide registry**Abstract**

Introduction and aims: The outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) in the esophagus have not been assessed in our country. Our primary aim was to analyze the effectiveness and safety of the technique.

Material and methods: Analysis of the prospectively maintained national registry of ESD. We included all superficial esophageal lesions removed by ESD in 17 hospitals (20 endoscopists) between January 2016 and December 2021. Subepithelial lesions were excluded. The primary outcome was curative resection. We conducted a survival analysis and used logistic regression analysis to assess predictors of non-curative resection.

Results: A total of 102 ESD were performed on 96 patients. The technical success rate was 100% and the percentage of en-bloc resection was 98%. The percentage of R0 and curative resection was 77.5% ($n=79$; 95% CI: 68%-84%) and 63.7% ($n=65$; 95% CI: 54%-72%), respectively. The most frequent histology was Barrett-related neoplasia ($n=55$ [53.9%]). The main reason for non-curative resection was deep submucosal invasion ($n=25$). The centers with a lower volume of ESD obtained worse results in terms of curative resection. The rate of perforation, delayed bleeding and post-procedural stenosis were 5%, 5% and 15.7%, respectively. No patient died or required surgery due to an adverse effect. After a median follow-up of 14 months, 20 patients (20.8%) underwent surgery and/or chemoradiotherapy, and 9 patients died (mortality 9.4%).

Conclusions: In Spain, esophageal ESD is curative in approximately two out of three patients, with an acceptable risk of adverse events.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de esófago constituye la séptima causa de muerte por cáncer a nivel mundial¹. En España, se estima que el número de casos anuales va a incrementarse en aproximadamente un 20% en los próximos 20 años¹. El tratamiento clásico de esta patología ha sido la cirugía y la quimiorradioterapia. En la última década, un gran número de estudios asiáticos han confirmado que la disección submucosa endoscópica (DSE) ofrece resultados favorables en pacientes bien seleccionados, tanto en lesiones sobre esófago de Barrett (EB) como en lesiones de estirpe epidermoide²⁻⁴. De hecho, las guías recientes de práctica clínica sitúan a la DSE como el tratamiento de primera línea para las neoplasias esofágicas que afectan a la mucosa o a la submucosa superficial, y que presenten un bajo riesgo de afectación linfática regional^{1,5}. Frente a la resección mucosa endoscópica (RME) convencional, la DSE alcanza un mayor éxito en términos de resección en bloque y márgenes libres, lo que se traduce en una evaluación histológica y pronóstica más precisa y en un menor riesgo de recurrencia⁵. Adicionalmente, se han reportado series de casos que sugieren que la DSE puede estar indicada en patologías menos frecuentes, como el adenocarcinoma sobre *inlet patch* o papilomas esofágicos⁶⁻⁸.

La implantación de la técnica en Occidente ha sido más lenta, probablemente debido a una menor incidencia de cáncer de esófago, a una menor detección de lesiones precoces y a la complejidad técnica de la DSE⁹. Además, el riesgo de efectos adversos es superior a la RME, especialmente en el inicio de la curva de aprendizaje¹⁰. Los resultados occidentales publicados obtienen cifras dispares, y en general por debajo de los estándares asiáticos y los establecidos por la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* [ESGE])¹¹⁻¹³. En nuestro país, la DSE gástrica ha demostrado obtener resultados favorables¹⁴, pero no se han publicado datos sobre los resultados de la DSE en el esófago.

El objetivo principal de nuestro estudio fue describir la efectividad y la seguridad de la DSE esofágica en España. Nuestro objetivo secundario fue analizar los factores asociados a una resección no curativa y la supervivencia de los pacientes.

Material y métodos

Diseño del estudio y población

El presente estudio se ha realizado siguiendo las recomendaciones STROBE para estudios observacionales¹⁵. Se analizaron todas las lesiones superficiales esofágicas incluidas en el registro nacional de DSE entre enero de 2016 y diciembre de 2021. Se excluyeron las lesiones subepiteliales. Los procedimientos fueron realizados con endoscopios de alta definición por 20 endoscopistas en 17 hospitales distintos. Todos los endoscopistas tenían especial dedicación a la RME y la DSE, habían realizado un mínimo de 20 DSE en modelo animal y tenían experiencia previa en DSE gástrica y/o rectal. La técnica y el material de disección utilizados fueron a criterio de cada endoscopista. Asimismo, la necesidad de tratamiento complementario (cirugía, radioterapia o

quimioterapia) se consensuó en los comités multidisciplinares de las instituciones participantes. El registro nacional de DSE ha recibido la aprobación del comité de ética de todos los hospitales participantes, y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para su inclusión.

Recogida de datos

El registro nacional recoge prospectivamente las DSE realizadas en 35 hospitales españoles, 17 de los cuales habían realizado al menos un caso de DSE esofágica durante el periodo de estudio. La recogida de la información se realiza en la plataforma REDCap «i+12 Research Institute» del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid a través de un cuaderno de recogida de datos estandarizado que incluye las siguientes variables: a) demográficas; b) comorbilidad y medicación antitrombótica; c) tipo de sedación; d) características de la lesión (localización, porcentaje de afectación circunferencial, morfología según la clasificación de Paris, diagnóstico óptico); e) variables del procedimiento (técnica, operador, tiempo, maniobrabilidad, resección en bloque y material fungible utilizado); f) histología (tipo de lesión, tamaño, grado de diferenciación, afectación linfovascular, márgenes verticales y horizontales y grado de invasión); g) efectos adversos, y h) seguimiento (endoscópico, pruebas de imagen y necesidad de tratamientos complementarios). Tras la revisión por pares del manuscrito, se recuperaron retrospectivamente los datos relacionados con la estadificación preprocedimiento (ecoendoscopia [USE], tomografía computarizada [TAC] y tomografía por emisión de positrones [PET]). Los resultados de estas pruebas no se recogen de forma prospectiva en el registro y no se realizaron de forma sistemática en todos los pacientes, tal y como sugiere la última guía de la ESGE⁵.

Para la realización de este estudio se llevó a cabo una revisión adicional de los datos entre enero y abril de 2022. Esta revisión consistió en la confirmación de la variable principal y los valores atípicos, en una actualización del seguimiento y en la revisión de todos los valores perdidos.

Variables del estudio y definiciones

La variable principal del estudio fue el porcentaje de resección curativa, definido como una resección R0 y ausencia de criterios histológicos de mal pronóstico siguiendo la última guía de práctica clínica de la ESGE⁵. Se consideraron criterios histológicos de mal pronóstico la presencia de invasión linfovascular o perineural, márgenes vertical u horizontal afectos (< 1 mm), un grado de diferenciación pobre y la invasión submucosa profunda (> 500 μ m en el EB o > 200 μ m en lesiones epidermoides o invasión sm²)⁵. Se definió resección R0 como aquella resección con márgenes vertical y horizontal libres (> 1 mm) de displasia. En los pacientes con EB, se definió una resección R0 cuando los márgenes vertical y horizontal estaban libres de la lesión con histología más avanzada¹². Se definió una resección no curativa con alto riesgo de metástasis linfoganglionar (riesgo > 3%) siguiendo la guía ESGE⁵, es decir, como aquella resección que presentaba uno o más criterios histológicos de mal pronóstico a excepción de un margen horizontal afecto. Se consideró una resección no curativa con alto riesgo de recurrencia local

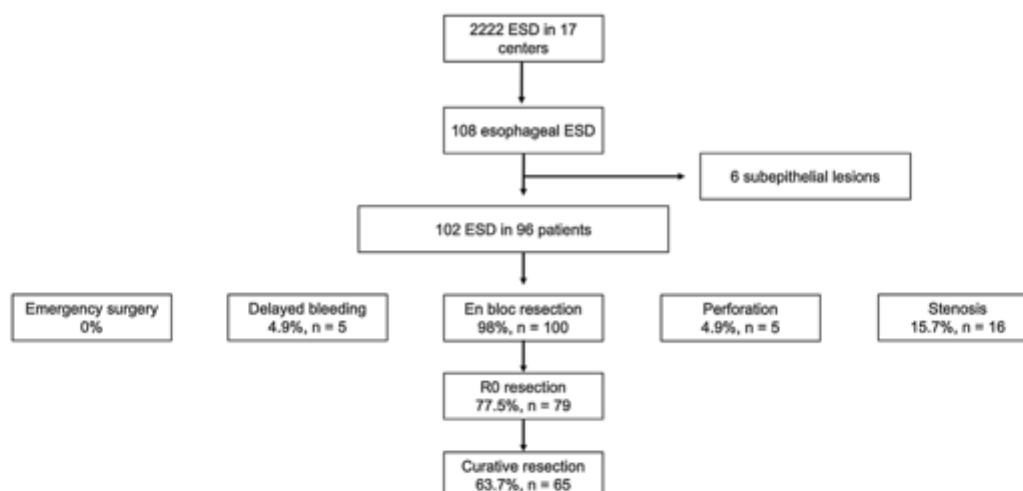


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio.

(riesgo > 10%) aquella con margen horizontal afecto sin otros criterios de mal pronóstico⁵. Todos los especímenes fueron fijados con alfileres y sumergidos en formalina tras la DSE para su análisis histológico. La histología fue evaluada en cada uno de los centros por un patólogo experto con especial dedicación a las lesiones gastrointestinales.

El éxito técnico se definió como la extirpación endoscópica de la lesión de interés. La hemorragia intra-procedimiento se definió como aquel sangrado en babeo o pulsátil que precisó tratamiento endoscópico específico (clips, pinza de coagulación, escleroterapia, agente tópico, etc.), radiología intervencionista o cirugía. El sangrado diferido a 30 días se definió como aquel que cumplió cualquiera de los siguientes criterios: a) hematemesis o melena tras la finalización del procedimiento; b) anemia > 2 g/dl de hemoglobina, o c) procedimiento endoscópico, radiológico o quirúrgico por sospecha de sangrado tras la finalización de la DSE¹⁴. La perforación intraprocedimiento se definió como la presencia de daño muscular profundo con visualización de la muscular longitudinal, sin requerir necesariamente la visualización de un orificio transmural. La perforación diferida se diagnosticó en base al cuadro clínico y pruebas de imagen compatibles¹⁴. La estenosis se consideró clínicamente significativa siempre y cuando el paciente refiriera disfagia y precisara al menos una dilatación endoscópica.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó con la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango para las variables con distribución asimétrica. Las variables cualitativas se presentan usando la frecuencia absoluta y relativa. Los intervalos de confianza (IC) al 95% de las proporciones se calcularon con el método de Wilson. El análisis univariante se realizó utilizando el método de chi-cuadrado (χ^2) o el de Fisher para las variables cualitativas, y el método ANOVA o de Kruskal-Wallis para las cuantitativas. El análisis de los factores predictores de resección no curativa se llevó a cabo mediante un análisis multivariante

de regresión logística binaria utilizando el método *all possible equations*¹⁶. Con el objetivo de minimizar el error tipo I y el sobreajuste del modelo, solo se seleccionaron como variables candidatas al modelo final aquellas que pudieran tener una asociación clínica o fisiopatológica razonable con el evento de interés. La decisión de establecer como punto de corte el número de 5 casos de DSE esofágica para categorizar los centros de alto y bajo volumen se estableció con el propósito de comparar el primer cuartil con los tres cuartiles restantes. La supervivencia libre de enfermedad y global se estimó con el método de Kaplan Meier. Los pacientes fueron censurados por la derecha en el momento de la última visita médica disponible.

No se realizó una estimación del tamaño muestral *a priori* debido a que el objetivo principal del estudio es descriptivo. Los valores perdidos se presentan en las tablas y no se utilizaron técnicas de imputación. Todos los análisis fueron de dos colas. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa Stata versión 14.2 (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.). Todos los autores tuvieron acceso a la base de datos final del estudio.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 108 DSE esofágicas de un total de 2.222 DSE (4,9%) en los 17 centros participantes. Se excluyeron 6 lesiones subepiteliales, por lo que la muestra final se compuso de 102 procedimientos en 96 pacientes (fig. 1 y tabla 1). La edad media fue de 64 años, con un predominio del sexo masculino (77,1%). El 41% de los pacientes presentaban comorbilidad significativa (clase funcional de la *American Society of Anaesthesiologists* [ASA] $\geq$ III), y el 17% recibían medicación antitrombótica.

Procedimientos

La distribución del número de casos por hospital fue asimétrica (fig. 2). Cinco centros con más de 5 casos acumularon el

Tabla 1 Características de la población

Número de pacientes	96
<i>Número de procedimientos por paciente</i>	
1	90
2	4
4	1
<i>Edad media (desviación estándar), años</i>	64 (9)
<i>Sexo masculino</i>	74 (77,1%)
<i>Clase funcional ASA</i>	
I	6 (6,25%)
II	50 (52,1%)
III	38 (39,6%)
IV	1 (1%)
Valor perdido	1 (1%)
<i>Antitrombóticos</i>	17 (17,7%)
<i>Antiagregación</i>	13 (13,5%)
Ácido acetilsalicílico en monoterapia	9 (9,4%)
Clopidogrel en monoterapia	4 (4,2%)
<i>Anticoagulación</i>	5 (5,2%)
Antivitamina K monoterapia	1 (1%)
Antivitamina K y ácido acetilsalicílico	1 (1%)
Anticoagulante oral de acción directa	2 (2,1%)
Heparina de bajo peso molecular	1 (1%)
Número de lesiones	102
<i>Electrobisturi</i>	
Dual knife 1.5-2.0	51 (49,5%)
Flush knife	36 (35,3%)
Erbejet knife	16 (15,7%)
Hybrid knife	13 (12,7%)
IT knife	8 (7,8%)
Hook knife	5 (4,9%)
SB knife	5 (4,9%)
Más de 1	7 (6,8%)
<i>Localización</i>	
Tercio superior	8 (7,8%)
Tercio medio	30 (29,4%)
Tercio inferior	64 (62,7%)
<i>Morfología</i>	
Is	2 (2%)
IIb	25 (24,5%)
IIa	30 (29,4%)
Ic	10 (9,8%)
III	1 (1%)
IIa + IIc	14 (13,7%)
Otra mixta	21 (20,5%)
<i>Afectación circunferencial del defecto mucoso</i>	
< 50%	46 (45,1%)
≥ 50%-75%	13 (12,8%)
≥ 75%-99%	15 (14,8%)
Circunferencial	10 (9,8%)
Valor perdido	18 (17,7%)
<i>Biopsia preoperatoria</i>	
No realizada	12 (11,8%)
Displasia de bajo grado	4 (3,9%)
Displasia de alto grado	43 (42,2%)
Carcinoma intramucoso	30 (29,4%)
Sospechoso de carcinoma con invasión profunda	11 (10,8%)

Tabla 1 (continuación)

Negativo para displasia	2 (2%)
<i>Histología</i>	
Diámetro mayor pieza histológica, mm	40 (15-130)
Diámetro menor pieza histológica, mm	24 (5-80)
Diámetro mayor de la neoplasia, mm	24 (5-110)
Diámetro menor de la neoplasia, mm	19 (3-80)
Neoplasia sobre esófago de Barrett	55 (53,9%)
Displasia bajo grado	7 (6,8%)
Displasia alto grado	4 (3,9%)
Carcinoma intramucoso (pT1a)	31 (30,4%)
Carcinoma con invasión submucosa	13 (12,7%)
Superficial	4 (3,9%)
Profunda (> 500 μm / > sm ¹)	9 (8,8%)
Invasión linfovascular	3 (2,9%)
Pobremente diferenciado	1 (1%)
Neoplasia epidermoide	39 (38,2%)
Displasia bajo grado	0 (0%)
Displasia alto grado	13 (7,8%)
Carcinoma intramucoso (pT1a)	10 (9,8%)
Carcinoma con invasión submucosa	16 (15,7%)
Superficial	0 (0%)
Profunda (> 200 μm / > sm ¹)	16 (15,7%)
Invasión linfovascular	10 (9,8%)
Pobremente diferenciado	4 (3,9%)
Otros	8 (7,8%)
Papiloma esofágico	2 (2%)
Inlet patch ^a	3 (2,9%)
Adenocarcinoma sin esófago de Barrett subyacente ^b	2 (2%)
Indefinido para neoplasia	1 (1%)

ASA: American Society of Anesthesiologists.

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango.

^a Incluye dos pacientes con adenocarcinoma y un paciente con displasia pre-intervención no confirmada en la pieza histológica.

^b Uno de los pacientes con adenocarcinoma sin esófago de Barrett presentó invasión submucosa profunda (1.800 μm).

72% (n = 73) de los procedimientos. Se realizaron una media de un procedimiento de DSE por centro y año. La mediana del tiempo del procedimiento fue de 111 minutos (rango: 25-560). La mayoría de los procedimientos se realizaron utilizando CO₂ (n = 99 [97,1%]) y con intubación orotraqueal (n = 96 [94,1%]).

El éxito técnico fue del 100% y el porcentaje de resección en bloque, del 98% (n = 100; IC 95%: 93,1%-99,4%). En 22 lesiones (21,5%) se utilizó magnificación y en 47 se empleó tecnología de doble foco (46,1%) para evaluar la resecabilidad de la lesión. Los bisturís más utilizados fueron el *Dual knife* (Olympus Corp., Tokyo, Japón) y el *Flush knife* (Fujifilm Corp, Tokyo, Japón) (tabla 1). En 34 lesiones (33,3%) se utilizó algún tipo de tracción; en 27 (26,4%), la técnica de tunelización, y en 7 (6,9%), tunelización y tracción.

Estadificación preprocedimiento

Se obtuvieron biopsias previas a la DSE en el 88,2% (n = 90) de los procedimientos (tabla 1). El grado de displasia entre la biopsia previa y la histología final fue concordante en el 38,9% de las lesiones (n = 35), se infraestimó en el 37,8%

Tabla 2 Pruebas de imagen de estadificación

Pruebas de imagen previas al procedimiento	
Ninguna	40 (39,2%)
Únicamente USE	10 (9,8%)
Únicamente TAC	12 (11,8%)
USE y TAC	33 (32,3%)
PET	19 (18,6%)
Desconocido	7 (6,9%)
USE (n = 43)	
T	
Tx	1 (2,3%)
T0	6 (14%)
T1a	7 (16,3%)
T1b	3 (7%)
T1 (no específica T1a o T1b)	25 (58,1%)
T2	1 (2,3%)
N	
N0	43 (100%)
N1/adenopatías sospechosas de malignidad	0 (0%)
TAC (n = 45)	
T	
Tx	8 (17,8%)
T0	33 (73,3%)
T1	4 (8,9%)
T2	0 (0%)
N	
N0	41 (91,1%)
N1/adenopatías sospechosas de malignidad	4 (8,9%)
M	
0	45 (100%)
1	0 (0%)
PET (n = 19)	
Captación intraluminal	
Sí	8 (42,1%)
No	11 (57,9%)
N	
N0	18 (94,7%)
Adenopatías sospechosas de malignidad	1 (5,2%)
M	
0	19 (100%)
1	0 (0%)

PET: tomografía por emisión de positrones; TAC: tomografía axial computarizada; USE: ecoendoscopia.

(n = 34) y se sobreestimó en el 23,3% (n = 21). En 40 lesiones (39,2%) no se realizaron pruebas de imagen antes del procedimiento. El número de pruebas de imagen realizadas (USE/TAC/PET) y sus resultados se detallan en la [tabla 2](#).

Características de las lesiones e histología

Las características morfológicas e histológicas de las lesiones se detallan en la [tabla 1](#). La localización más frecuente fue el esófago distal (62,7%). El 53,9% (n = 55) de las disecciones se realizaron sobre un EB y en el 38,2% (n = 39) la histología fue de naturaleza epidermoide. Las neoplasias intramucosas y con invasión submucosa profunda fueron las histologías más frecuentes.

Resección con márgenes libres y resección curativa

El porcentaje de resección R0 y curativa fue del 77,5% (n = 79; IC 95%: 68%-84%) y del 63,7% (n = 65; IC 95%: 54%-72%), respectivamente. El motivo más frecuente de resección no curativa (n = 37) fue la invasión submucosa profunda (n = 25 [24%]), seguido de un margen vertical afecto (n = 18 [17,5%]), la invasión linfocascular (n = 13 [12,7%]), un margen horizontal afecto (n = 9 [8,8%]), un tumor indiferenciado (n = 5 [5,9%]) y la resección fragmentada (n = 2 [2%]). En 16 pacientes (15,7%) coexistían dos o más factores de resección no curativa. Siguiendo el criterio de las guías ESGE⁵, 31 pacientes presentaban una resección no curativa con alto riesgo de metástasis linfoganglionar y 6 con alto riesgo de recurrencia local.

Los resultados en función de la histología (EB versus epidermoide) se detallan en la [tabla 3](#). En el análisis univariante, los centros con menor volumen de casos (n ≤ 5 DSE esofágicas) y la histología epidermoide se asociaron a un menor porcentaje de resección curativa. Un menor volumen de casos de DSE en cualquier localización también se asoció con esta variable, pero fue excluido del modelo final por colinealidad con el número de DSE en el esófago. En el análisis multivariante, el único factor asociado a un mayor riesgo de resección no curativa fue el que la DSE se hubiera realizado en un hospital con menor número de procedimientos (≤ 5 DSE esofágicas) ([tabla 4](#)).

Efectos adversos

El 44,1% (n = 45) de los pacientes experimentaron algún efecto adverso. La hemorragia intraprocedimiento fue el más frecuente (n = 39 [38,5%]). Cinco pacientes (4,9%) presentaron una hemorragia diferida tras una mediana de 7 días (rango: 1-13). Todas las hemorragias intraprocedimiento y diferidas se controlaron endoscópicamente. Se produjo una perforación intraprocedimiento en 5 pacientes (4,9%) y ninguna perforación diferida. Todas las perforaciones ocurrieron en DSE de neoplasias epidermoides (p univariante = 0,03, [tabla 3](#)) y fueron tratadas con éxito con hemoclips. En 4 de estas perforaciones no se había utilizado la técnica de tunelización ni ningún tipo de tracción.

Para prevenir la aparición de estenosis se realizó algún tipo de profilaxis en 26 lesiones (25,5% de los procedimientos: n = 13 corticoides orales, n = 7 corticoides tópicos, n = 1 corticoides intravenosos y n = 5 tratamiento combinado). El uso de profilaxis fue más frecuente en los pacientes con un defecto mucoso circunferencial ≥ 75% (64% vs 15,2%; p < 0,001). La mediana de dosis inicial de corticoide oral fue de 30 mg (rango 30-80), con una mediana de duración del tratamiento de 8 semanas (rango 1-12). La mediana de dosis de corticoide tópico inyectado en la escara fue de 80 mg (rango 40-480). En 16 pacientes (15,7%) apareció disfagia que requirió una mediana de 3 sesiones de dilatación (rango: 1-13). La aparición de estenosis clínicamente significativa fue más frecuente en pacientes con un defecto mucoso circunferencial ≥ 75% (36% vs 5%; p < 0,001). La utilización de corticoides como profilaxis no disminuyó el riesgo de desarrollar una estenosis (75% pacientes con profilaxis vs 17% sin profilaxis; p = 0,001). Tras ajustar por extensión circunferencial y tamaño de la pieza, no se encontraron diferencias

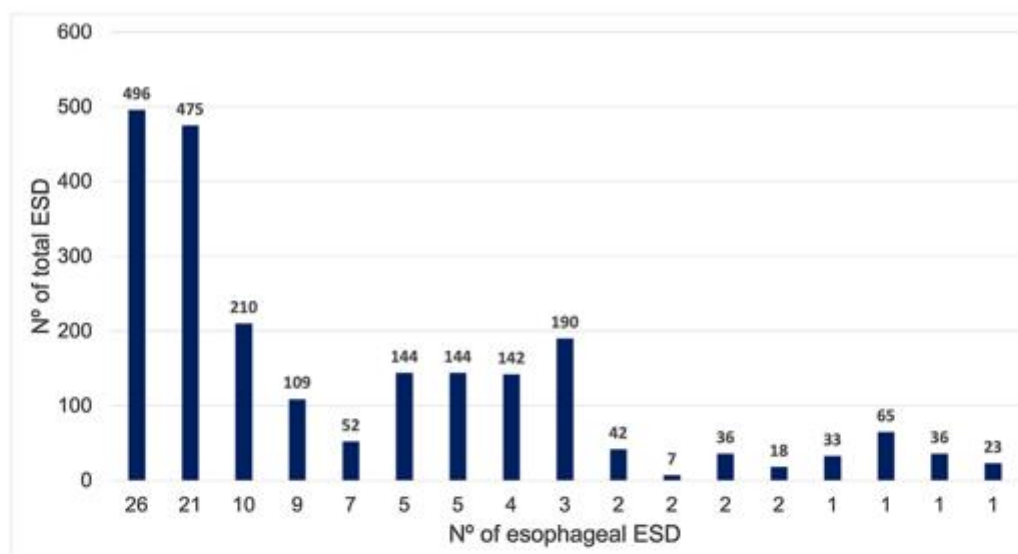


Figura 2 Número de casos por centro.

Tabla 3 Resultados en función de la histología (epidermoide vs esófago de Barrett)

	Neoplasia sobre esófago de Barrett	Neoplasia epidermoide	p univariante	Otra histología
Número de lesiones	55	39		8
Tiempo del procedimiento, minutos ^a	112 (25-560)	115 (26-365)	0,62	72 (40-180)
Resección en bloque	54 (98,1%)	38 (97,4%)	1	8 (100%)
Resección R0	43 (78,2%)	27 (69,2%)	0,32	8 (100%)
Margen vertical afecto	10 (18,1%)	8 (20,5%)	0,77	0
Margen horizontal afecto	3 (5,4%)	6 (15,4%)	0,11	0
Resección curativa	39 (70,9%)	19 (48,7%)	0,03	7 (87,5%)
Perforación	0 (0%)	5 (12,8%)	0,01	0 (0%)
Sangrado diferido	3 (5,5%)	2 (5,1%)	1	0 (0%)
Estenosis clínicamente significativa	9 (16,3%)	7 (17,9%)	0,86	0 (0%)

El análisis univariante compara las neoplasias epidermoides vs esófago de Barrett. Las lesiones con otra histología se han excluido de la comparación por el bajo número de casos.

^a Mediana y rango.

significativas ($p=0,08$). La disfagia se resolvió en todos los pacientes salvo en tres: dos de ellos requirieron de la colocación de un stent, y un paciente fue tratado con cirugía por indicación oncológica por resección no curativa.

La mediana de hospitalización fue de 2 días (rango: 0-7) en los pacientes que no experimentaron un efecto adverso y de 3 días (rango: 1-15) en los que presentaron una o más complicaciones.

Seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 14 meses (rango: 1-66). En cuatro pacientes (4,2%) no se registró ninguna visita de seguimiento tras el alta hospitalaria.

De los 31 pacientes con resección no curativa y alto riesgo de metástasis linfoganglionar, 5 fueron tratados con cirugía, 4 con cirugía y quimio-radioterapia, 4 con

quimio-radioterapia, 6 con radioterapia en monoterapia, 1 con quimioterapia en monoterapia, y en 11 no se aplicó ningún tratamiento adyuvante por decisión del comité multidisciplinar a cargo del paciente. De los 9 pacientes intervenidos quirúrgicamente, en 2 no se encontró enfermedad residual en la pieza quirúrgica, en 4 enfermedad ganglionar y en 3 enfermedad intraluminal. De los 11 pacientes con alto riesgo de metástasis linfoganglionar en los que no se aplicó tratamiento adyuvante, un paciente falleció por patología no tumoral y dos desarrollaron enfermedad a distancia tras una mediana de seguimiento de 11 meses.

Se produjeron 9 fallecimientos durante el seguimiento (mortalidad global: 9/96 [9,4%]), 4 de ellos secundarios a la enfermedad tumoral. La supervivencia global y libre de enfermedad a los dos años fue del 89% (IC 95%: 76%-95%) y del 80% (IC 95%: 66-89%), respectivamente. Los pacientes en los que se logró una resección curativa tuvieron una mayor supervivencia libre de enfermedad (logrank $p<0,01$), sin

Tabla 4 Factores predictores de resección no curativa

	Curativa	No curativa	Univariante	Multivariante OR (IC 95%)
Volumen de casos:				
> 5 DSE esofágica	54 (74%)	19 (26%)	p = 0,001	4,6 (1,8-12), p = 0,001
≥ 5 DSE esofágica	11 (38%)	18 (62%)		
Alto volumen de DSE totales ^a	48 (73,9%)	17 (26,2%)	p = 0,005	Excluida del modelo final
Bajo volumen de DSE totales	17 (46%)	20 (54,1%)		
Histología				Excluida del modelo final
Barrett	39 (70,9%)	16 (29,1%)	p = 0,03	
Epidermoide	19 (48,7%)	20 (51,3%)		
Otro	7 (87,5%)	1 (12,50%)		
Defecto mucoso				
< 75%	38 (69,1%)	17 (30,9%)	p = 0,99	
≥ 75%	20 (68,9%)	9 (31,1%)		
Localización esófago				
Inferior	44 (68,7%)	20 (31,2%)	p = 0,20	
Medio	18 (60%)	12 (40%)		
Superior	3 (37,5%)	5 (62,5%)		
Morfología				
Área deprimida (IIC/III)	19 (70,4%)	8 (29,6%)	p = 0,40	
Sin área deprimida	46 (61,3%)	29 (38,7%)		
Componente nodular (Is)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	p = 0,08	
Sin componente nodular	57 (66,3%)	29 (33,7%)		
Fase temporal^b				
1.º periodo	36 (69,2%)	16 (30,8%)	p = 0,24	
2.º periodo	29 (58%)	21 (42%)		
Diagnóstico óptico				
Magnificación/doble foco	35 (66%)	18 (34%)	p = 0,61	
Sin magnificación/doble foco	30 (61,2%)	19 (38,8%)		
Efectos adversos				
Perforación	3 (60%)	2 (40%)	p = 1	
Hemorragia	2 (40%)	3 (60%)	p = 1	
Estenosis	11 (68,8%)	5 (31,2%)	p = 0,78	
Diámetro mayor de la pieza, mm	40 (15-100)	48 (15-130)	p = 0,98	

DSE: disección submucosa endoscópica; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango. Los porcentajes representan porcentajes de fila.

^a Los 17 centros participantes se dividieron en 4 grupos en función del número de total de DSE realizadas casos (ver fig. 2). Los cinco centros con mayor número de procedimientos se consideraron como centros de alto volumen (primer cuartil). Todos estos centros realizaron más de 140 DSE durante el periodo de estudio. Esta variable no se consideró para el modelo multivariante final por colinealidad con el número de DSE esofágicas.

^b Para evaluar el posible impacto de la curva de aprendizaje en cada centro, los procedimientos realizados en cada institución se dividieron en dos periodos temporales (50% de casos en cada periodo).

diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (5 fallecimientos en el grupo de resección curativa y 4 en el de no curativa, logrank p=0,24). Cinco pacientes desarrollaron enfermedad metastásica tras una mediana de 11 meses post-DSE (rango 4-15).

Discusión

La guía de la ESGE sugiere que el porcentaje de resección en bloque debe ser superior al 90%; el de curación, al 75%; el riesgo de perforación inferior al 3%, y la necesidad de cirugía urgente, menor del 1%¹⁰. El análisis del registro nacional y prospectivo de DSE indica que las cifras de éxito

técnico y resección en bloque (98%) son excelentes, con una incidencia de efectos adversos aceptable. Sin embargo, el porcentaje de resección curativa (64%) se sitúa por debajo de lo deseable, principalmente a expensas de los resultados subóptimos encontrados en la DSE de neoplasias epidermoides (49% de resección curativa)¹¹.

Los resultados de las principales series publicadas de DSE en el esófago se resumen en la [tabla 1 suplementaria](#). La interpretación de nuestros resultados requiere de un análisis estratificado en función de la histología (epidermoide o EB). La DSE en el EB se posiciona como tratamiento de primera línea para las lesiones con sospecha de invasión submucosa, es decir, aquellas mayores de 2 cm, con morfología nodular

o deprimida (0-Ia o 0-IIc de la clasificación de Paris) y para aquellas en las que se anticipe fibrosis submucosa⁵. En este escenario clínico, los resultados de resección curativa y seguridad en nuestra cohorte se sitúan en consonancia con lo publicado en otros estudios occidentales^{12,17}. En un metaanálisis de 2018 que analizó los resultados de la DSE en el EB, el porcentaje de resección en bloque, resección R0 y resección curativa fue del 92,9% (IC 95%: 90,3%-95,2%), del 74,5% (IC 95%: 66,3%-81,9%) y del 64,9% (IC 95%: 55,7%-73,6%), respectivamente³. Series norteamericanas y europeas posteriores obtienen cifras similares^{12,17}. En el contexto del carcinoma epidermoide, disponemos de datos publicados en Francia y en Alemania con los que comparar nuestros resultados. El estudio occidental de mayor tamaño muestral es la cohorte francesa que data del año 2019¹¹. Berger et al.¹¹ compararon los resultados de la RME y la DSE en 148 lesiones (80 RME vs 68 DSE). La DSE fue superior en términos de resección curativa (74% vs 21%; $p < 0,001$) y supervivencia libre de enfermedad a 5 años (95% vs 73%; $p = 0,01$), cifras de éxito superiores a las encontradas en nuestro medio. En contraposición, los resultados del registro alemán recientemente publicados son similares a los nuestros en términos de curabilidad ($n = 54$ lesiones epidermoides, 46,2% resección curativa)¹⁸.

El diseño de nuestro estudio no permite establecer las causas que expliquen el menor éxito en las lesiones epidermoides, pero pueden postularse diversas hipótesis. La elevada cifra de resección en bloque (98%) sugiere que el motivo principal probablemente no radique en un problema técnico, sino en una inadecuada selección de las lesiones. En primer lugar, es importante destacar que el principal motivo de resección no curativa fue la invasión submucosa profunda. La falta de familiaridad de los endoscopistas con el diagnóstico óptico de las lesiones epidermoides y la falta de entrenamiento en el uso de la magnificación para estimar el riesgo de invasión submucosa podría haber jugado un papel. Tal y como sugiere la última guía de la ESGE⁵, la utilización sistemática de la clasificación de la Sociedad Japonesa del Esófago podría mejorar los resultados. Esta clasificación analiza la morfología y la disposición de los bucles de los microcapilares papilares de la mucosa para estimar el riesgo de invasión submucosa. Aunque no existen estudios occidentales, numerosas series japonesas sugieren que su sensibilidad y su especificidad se sitúan en torno al 85%-90% tras un adecuado entrenamiento¹⁹. En segundo lugar, es importante señalar que aproximadamente el 40% de nuestra cohorte presentaba comorbilidad significativa ($ASA \geq III$). Es posible que se optara por la extirpación por DSE a pesar de tratarse de lesiones con riesgo significativo de invasión submucosa profunda, ya que la esofagectomía se asocia a una mayor morbilidad. La morbilidad de la alternativa quirúrgica en el esófago no es comparable a la cirugía en otras localizaciones anatómicas, como la hemicolectomía derecha o la antrectomía. En tercer lugar, nuestro análisis secundario sugiere que un menor volumen de casos impacta negativamente en los resultados de la técnica. Un menor número de DSE totales o de DSE esofágicas se asoció de forma estadísticamente significativa a un mayor riesgo de resección no curativa. Este hecho es una constante en los procedimientos endoscópicos avanzados que tienen una curva de aprendizaje prolongada^{10,20,21}. Estos hallazgos,

junto con el bajo volumen de casos por año (media de un caso por centro y año), sugieren la necesidad de crear centros de referencia y subrayan la importancia de mantener un volumen significativo de casos para salvaguardar la competencia, especialmente en un país de baja incidencia de cáncer de esófago como el nuestro.

La preocupación por un mayor riesgo de efectos adversos y la falta de estandarización de la técnica son algunas de las barreras que limitan la difusión de la DSE en nuestro medio. Aunque las cifras de perforación (5%) y sangrado (5%) son ligeramente superiores a lo encontrado en otras series no asiáticas^{11,12,17,18}, creemos que se encuentran dentro de un rango aceptable (tabla 1 suplementaria). Hay que destacar que ningún paciente falleció ni requirió cirugía por un efecto adverso, tal y como recomienda la ESGE¹⁰. En aproximadamente un tercio de nuestra serie se utilizó algún tipo de tracción o DSE mediante tunelización. Una mayor implantación de estas variantes técnicas podría contribuir a reducir la incidencia de complicaciones y el tiempo del procedimiento, tal y como señalan numerosos estudios observacionales y ensayos clínicos^{22,23}.

La estenosis es otra de las principales preocupaciones de la DSE esofágica, y aparece entre el 2 y el 15% de los casos^{3,13}. Los factores de riesgo que se han postulado son la localización en esófago superior, la extensión longitudinal y circunferencial del defecto mucoso, la morfología plana y deprimida y el grado de invasión profunda²⁴. La prevalencia significativa en nuestra cohorte de lesiones con un defecto mucoso superior al 75% y el no utilizar profilaxis en un porcentaje significativo de estas lesiones (36%) podría explicar que la incidencia de estenosis se encuentre en el rango alto de lo publicado. La utilización de corticoides (orales y/o tópicos), stent metálicos y otras sustancias tópicas podría prevenir el riesgo de desarrollar una estenosis, aunque los resultados son controvertidos²⁵. No existe evidencia de alta calidad que apoye un algoritmo terapéutico concreto, lo que explica la heterogeneidad de las pautas profilácticas empleadas en nuestra serie. La guía de práctica clínica japonesa realiza una recomendación débil a favor de utilizar corticoides tópicos en lesiones que afecten a más del 75%¹⁹, mientras que la guía europea no detalla un algoritmo⁵.

Entre las fortalezas de nuestro estudio destacan su carácter prospectivo, el hecho de recoger la experiencia de la técnica a nivel nacional y un tamaño muestral similar a otras series europeas. No obstante, también presenta limitaciones. Primero, el hallazgo del análisis de regresión logística sobre el impacto del volumen de casos debe interpretarse como una hipótesis. El número de casos recogidos no permite realizar un análisis multinivel que ajuste por endoscopista y centro hospitalario de forma individual. Segundo, el seguimiento de los pacientes es aún limitado y se encuentra en continua actualización: son necesarios resultados a 5 años para evaluar con mayor fiabilidad la técnica en términos oncológicos. Tercero, se han incluido 8 lesiones heterogéneas (p.ej., papilomas escamosos, lesión sobre *inlet patch*, etc.) que suelen ser excluidas en otras cohortes. La justificación para su inclusión radica en la importancia de generar conocimiento para estas entidades que suelen notificarse en forma de casos clínicos^{6,7} y para los que la DSE puede suponer una alternativa terapéutica. Finalmente, no se realizó una evaluación centralizada de la histología.

En conclusión, la experiencia inicial de la DSE esofágica en España indica que la técnica es curativa en aproximadamente dos de cada tres pacientes, con un perfil de seguridad aceptable. En las lesiones sobre EB las cifras se sitúan en consonancia con las series occidentales, pero existe un margen de mejoría importante para las lesiones epidermoides. El número significativo de lesiones con márgenes afectos y/o invasión submucosa profunda indica que una mejor evaluación de las lesiones contribuiría a mejorar los resultados.

Financiación

Este estudio no ha recibido financiación específica. El registro español de disección endoscópica submucosa ha recibido una beca de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva.

Conflicto de intereses

Enrique Rodríguez de Santiago declara haber recibido honorarios de Olympus (actividades formativas y advisory), Norgine (inscripción a cursos y congresos) y Casen Recordati (inscripción a cursos y congresos).

José Carlos Marín-Gabriel declara haber recibido honorarios de Olympus, Fujifilm, Norgine y Casen Recordati (actividades formativas).

Alberto Herreros de Tejada declara haber recibido honorarios de Olympus, Fujifilm, Norgine, Creo Medical, Boston Scientific, Izasa, 3D-Matrix, Ambu y Casen Recordati (actividades formativas y/o consultoría).

Hugo Uchima declara haber recibido honorarios de Izasa, ERBE-España y Ambu.

El resto de los autores declara no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gastrohep.2023.02.008](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.02.008).

Bibliografía

- Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, Custodio AB, Franco LF, Gallego Plazas J, et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022;24:658–69.
- Noguchi H, Naomoto Y, Kondo H, Haisa M, Yamatsuji T, Shigemitsu K, et al. Evaluation of endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000;10:343–50.
- Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:1383–93.
- Liu Z, Zhao R. Endoscopic submucosal dissection vs. surgery for superficial esophageal squamous cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:816832.
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy*. 2022;54:591–622.
- Rusu R, Ishaq S, Wong T, Dunn JM. Cervical inlet patch: New insights into diagnosis and endoscopic therapy. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9:214–20.
- Cho JY, Cheung DY, Kim TJ, Kim JK. A case of esophageal squamous cell carcinoma in situ arising from esophageal squamous papilloma. *Clin Endosc*. 2019;52:72–5.
- Probst A, Schaller T, Messmann H. Adenocarcinoma arising from ectopic gastric mucosa in an esophageal inlet patch: Treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015;47 Suppl 1 UCTN:E337–8.
- Ma MX, Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection in the West: Current status and future directions. *Dig Endosc*. 2018;30:310–20.
- Pimentel-Nunes P, Pioche M, Albéniz E, Berr F, Deprez P, Ebigbo A, et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2019;51:980–92.
- Berger A, Rahmi G, Perrod G, Pioche M, Canard J-M, Cesbron-Métivier E, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter Western study. *Endoscopy*. 2019;51:298–306.
- Yang D, King W, Aihara H, Karasik MS, Ngamruengphong S, Aadam AA, et al. Effect of endoscopic submucosal dissection on histologic diagnosis in Barrett's esophagus visible neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2022;95:626–33.
- Daoud DC, Suter N, Durand M, Boulin M, Faulques B, von Renteln D. Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24:2518–36.
- Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel J-C, de Tejada AH, Albéniz E, Nogales O, del Pozo-García AJ, et al. Implementation of endoscopic submucosal dissection in a country with a low incidence of gastric cancer: Results from a prospective national registry. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:718–26, <https://doi.org/10.1002/ueg2.12101>.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:344–9.
- Doménech JM, Navarro JB. Find the best subset for linear, logistic and cox regression: User-written command confound for Stata [computer program]. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2020.
- Van Munster SN, Verheij EPD, Nieuwenhuis EA, Offerhaus JGJA, Meijer SL, Brosens LAA, et al. Extending treatment criteria for Barrett's neoplasia: Results of a nationwide cohort of 138 endoscopic submucosal dissection procedures. *Endoscopy*. 2022;54:531–41.
- Fleischmann C, Probst A, Ebigbo A, Faiss S, Schumacher B, Allgaier H-P, et al. Endoscopic submucosal dissection in Europe: Results of 1000 neoplastic lesions from the German endoscopic submucosal dissection registry. *Gastroenterology*. 2021;161:1168–78.
- Ishihara R, Arima M, Iizuka T, Oyama T, Katada C, Kato M, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc*. 2020;32:452–93.
- Van der Merwe SW, van Wanrooij RLJ, Bronswijk M, Everett S, Lakhtakia S, Rimbaz M, et al. Therapeutic endoscopic ultrasound: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2022;54:185–205.
- Johnson G, Webster G, Bošković I, Campos S, Gölder SK, Schlag C, et al. Curriculum for ERCP and endoscopic ultrasound training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2021;53:1071–87.
- Lopimpisuth C, Simons M, Akshintala VS, Prasongdee K, Nanavati J, Ngamruengphong S. Traction-assisted endoscopic submucosal



- dissection reduces procedure time and risk of serious adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2022;36:1775–88.
23. Fan X, Wu Q, Li R, Chen W, Xie H, Zhao X, et al. Clinical benefit of tunnel endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cancer: A multicenter, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2022;96:436–44.
24. Lin N, Lin J, Gong J. Risk factors of postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e28396.
25. Yu M, Tan Y, Liu D. Strategies to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Ann Transl Med.* 2019;7:271.

MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ARTÍCULO 1

Tabla 1 Suplementaria. Resultados de los principales estudios de disección endoscópica submucosa en el esófago.

Estudio	Diseño	N	Histología	En bloc %	R0 %	Resección curativa %	Efectos adversos
Doombe-Mandengue 2022, Francia ¹	Revisión sistemática (19 estudios retrospectivos unicéntricos, 3 multicéntricos retrospectivos y 1 ECA)	1199	Adenocarcinomas de la unión gastroesofágica	> 90%	EAC: 60% [39-100%] GCA 83% [83-96%]	EAC 48%-86% GCA 60-82%	Efectos adversos tempranos (Perforación y sangrado): - EAC: < 13 % - GCA: < 10 % Tardías (Estenosis y Sangrado): - EAC: < 20 % - GCA: < 7 %
Han 2021, China ²	Meta-análisis (N=22) (17 estudios retrospectivos unicéntricos, 3 multicéntricos retrospectivos y 2 ECA Se compara ESD vs EMR)	3097 (EMR: 1457; ESD: 1640)	BE DBG/DAG/EAC SCC	OR 36,32 (95% CI: 20,64-63,91); P<0.0001; I2 = 58,1%)	OR= 4,77 (95% CI: 2,32-9,79; P<0.0001; I2 = 73,2%)	OR=9,74, (95% CI: 4,83-19,62; P<0.0001; I2 = 72,8%)	P: OR= 2,47 (95% CI: 1,45-4,18, P=0.001, I2 = 0%) H: OR=0,73 (95% CI: 0,36- 1,51, P=0,398, I2 = 0 %) E: OR=1,16, 95% CI: 0,85- 1,60, P=0,354, I2 = 3,4%)
Yang 2018, USA ³	Metaanálisis (8 retrospectivos 2 prospectivos 1 ECA)	524	BE DBG/DAG/EAC	92,9% (95% CI, 90,3%-95,2%),	74,5% (95% CI, 66,3%-81,9%)	64,9% (95% CI, 55,7%-73,6%),	P: 1,5% (95% CI, .4%-3,0%) H: 1,7% (95% CI, .6%-3,4%) E: 11,6% (95% CI, .9%-29,6%),

Codipilly 2022, USA ⁴	Prospectivo Unicéntrico Se compara EMR y ESD	537 (cEMR 456; ESD 81)	cEMR: - DBG 79 (19,1%) - DAG + EAC 322 (80,9%) ESD - DBG 19 (24,1%) - DAG + EAC 60 (75,9%)	cEMR 191 (41,9%) ESD 79 (97,5%)	cEMR 92 (20,2%) ESD 47 (58%)	N/A Resección curativa cEMR: - CRD: (75,8%) - CRIM: (78,5%) ESD: - CRD: (85,6%) - CRIM (40,7%)	P: - cEMR: 0 - ESD: 0 H: - cEMR: 2 (0,4%) - ESD: 2 (2,5%) E: - cEMR: 17 (3,8%) - ESD 4 (5,9%)
Yang 2022, USA y Canada ⁵	Multicéntrico prospectivo	205	- ND BE: 11 (5,4%), - DBG: 7 (3,4%), - DAG: 44 (21,5%), - IMC: 67 (32,7%), - Cancer invasivo: 76 (37%),	205 (100%)	178 (86,8%)	146 (71,2%)	P: - 4 (1,9%) H: - 3 (1,5%) E: - 27 (13,2%)
Van Munster 2022, Holanda ⁶	Multicéntrico retrospectivo	APP: 130 AIT: 138	- DAG o EAC con afectación mucosa: 63(48%) - EAC con invasión submucosa: 67 (52%)	APP: 126 (97%) AIT: 126 (91,3%)	APP: 88 (67,7%) AIT: 88 (63,7%)	N/A	P: - APP: 1/130 (0,7%) - AIT: 1/138; 0,7% B: - APP: 4/130 (3%) - AIT: 4/138; 2,9% E: - APP 18/130 (13,8%) - AIT: 18/138; 13%
			EMR: - BE with DA: 103 (69%)	EMR 64 (43%)	EMR 84 (56%)	N/A	P: - EMR 1 (0,7%) - ESD 0 H:

Mejía Pérez 2022, USA y Brasil ⁷	Multicéntrico retrospectivo Se compara EMR y ESD	243 (EMR 150; ESD 93)	- EAC: 47 (31%) ESD: - BE con DA: 36 (39%) - EAC: 57 (61%)	ESD 83 (89%)	ESD 68 (73%)	EMR 140 (93%) ESD 85 (91%)	- EMR → Temprano: 1 (0.7%) → Tardía: 5 (3.3%) - ESD: → Temprano: 1 (1%) → Tardía: 2 (2.1%) E: - EMR: 15 (10%) - ESD: 15 (16%)
Doumbé- Mandengue 2021, Francia ⁸	Retrospectiva unicéntrica	57	- DAG or CIS: 5 (8.8%) - EAC invasivo: 52 (91.2%)	57 (100%)	43 (75%)	32 (56%)	P: 0 H: - Temprano: 1 (1.8%) - Tardía: 1 (1.8%) E: 7 (12.3%) P: 0
Tomizawa 2020, USA ⁹	Multicéntrica retrospectiva	32	- DBG: 5 (16%) - DAG: 11 (34%) - IMC: 16 (50%)	31 (97%)	25 (78%)	N/A	H: 5 (15.6%) E: 1 (3.1%) P: 0
Podboy 2020, USA ¹⁰	Unicéntrica retrospectiva Se compara EMR y ESD	51 (31 EMR; 20 ESD)	EMR: - ND BE: 4 (12.9%) - DBG: 5 (16.1%) - DAG: 3 (9.7%) - IMC: 11 (35.5%) - T1a: 4 (12.9%) - T1b: 2 (6.5%) ESD: - ND BE: 1 (5%) - DBG: 3 (15%) - DAG: 6 (30%) - IMC 0 - T1a: 7 (35%) - T1b: 3 (15%)	EMR: 16 (51.6%) ESD: 20 (100%)	EMR: 4 (20.0%) ESD: 13 (81.3%)	N/A	P: - EMR: 0 - ESD: 0 H: N/A - EMR: 2 (6.5%) - ESD: 1 (5%) E: EMR: 1 (3.2%) ESD: 3 (15.0%)

Lorenzo 2019, Francia ¹¹	Retrospectiva unicéntrica	56	DBG 2 (4%) DAG 15 (27%) SCC 39 (69%)	55 (98%)	48 (86%)	40 (71%)	P: 3 (5.3%) H: 0 E: 20%
Berger 2019, Francia ¹²	Multicéntrica retrospectiva	148 (80 EMR; 68 ESD)	SCC 148 (100%)	EMR 23 (28.7%) ESD 68 (100%)	Global: 90 (60.8%)	EMR 17 (21.3%) ESD 50 (73.5%)	Datos agrupados EMR/ESD P: 3 (2%) H: 3 (2%) E: 20 (13.5%)
Abe 2018, Japón ¹³	Multicéntrico retrospectivo Se compara EMR y ESD	372 (EMR 51; ESD 321)	EMR: - Non BE: 4 (7.8%) - SSBE: 37 (72%) - LSBE: 8 (15%) - Unknown: 2 (3.9%) ESD: - Non BE: 118 (36.7%) - SSBE: 167 (52%) - LSBE: 26 (8.1%) - Desconocido: 10 (3.1%)	EMR: 31 (60%) ESD: 318 (99.1%)	EMR: 25 (49%) ESD: 282 (87.9%)	N/A	N/A
Furie 2018, Japón ¹⁴	Unicéntrico retrospectivo Se compara EMR y ESD	423 (EMR 149; ESD 274)	SCC 423 (100%)	EAM: 72 (48.3%) ESD: 251 (91.6%)	N/A	N/A	P: - EAM: 0 - ESD: 17 (6.2%) H: - EAM: 0 - ESD: 0 E:

									- EAM: 14 (9.4%) - ESD: 20 (7.3%) P: 0 H: 0 E: 3 (3.3%)
Shimizu 2018, Japón ¹⁵	Retrospectiva unicéntrica	91	BE with EAC 91 (100%)		91 (100%)	75 (83%)	65 (72%)		
Subramaniam 2017, UK/Italia/Suiza ¹⁶	Multicéntrica retrospectiva	143	- DBG 7 (4.9%) - DAG 18 (12.7%) - EAC 117 (82.4%)		129 (90.8%)	112 (78.9%)	77 (65.8%)		P: 0 H: 1.4% E: 2.1%
Probst 2015, Alemania ¹⁷	Unicéntrica prospectiva	111	- EAC 87 (78.4 %) - SCC 24 (21.6 %)		107 (96.4%)	95 (85.6%)	74 (66.7%)		P: 0 B: 1 (0.9%) E: 13 (11.7%)
Chevaux 2015, Bélgica ¹⁸	Unicéntrica retrospectiva	73	- DBG 6 (8.2%) - DAG 11 (15%) - IM: 1 (1.4%) - EAC: 55 (75.3%)		66 (90%)	N/A	42 (64%)		P: 3 (4%) B: - Temprano: 2 (2.7%) - Tardío: 0 E: 45 (60%)

P: Perforación, H: Hemorragia, E: estenosis; ESD: Disección endoscópica submucosa; EMR: Resección mucosa endoscópica; EAC: Adenocarcinoma de esófago; GCA: Adenocarcinoma de cardías;
SCC: Squamous Cell Carcinoma; IMC: Carcinoma intramucoso; CIS: Carcinoma in situ; IM: Metaplasia intestinal; DAG: Displasia de alto grado; DBG: Displasia de bajo grado; ND: No displasia
BE: Esófago de Barrett (SSBE: Short Segment Barrett Esophagus; LSBE: Long Segment Barrett Esophagus); APP: Análisis por protocolo; AIT: Análisis por intención de tratar; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; CRD: Remisión completa de la displasia; CRIM: Remisión completa de la metaplasia; CI: Intervalo de confianza

1. Doumbe-Mandengue P, Pellat A, Terris B, Beuvon F, Leconte M, Dohan A, et al. Endoscopic submucosal dissection for early esophagogastric junction adenocarcinomas: a systematic review. *Ann Gastroenterol*. 2022;35:351-61.
2. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2021;34:doaa081.
3. Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:1383-93.
4. Codipilly DC, Dhaliwal L, Oberoi M, Gandhi P, Johnson ML, Lansing RM, et al. Comparative Outcomes of Cap Assisted Endoscopic Resection and Endoscopic Submucosal Dissection in Dysplastic Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:65-73.e1.
5. Yang D, King W, Ahara H, Karasik MS, Ngamruengphong S, Aadam AA, et al. Effect of endoscopic submucosal dissection on histologic diagnosis in Barrett's esophagus visible neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2022;95:626-33.
6. van Munster SN, Verheij EPD, Nieuwenhuis EA, Offerhaus JGJA, Meijer SL, Brosens LAA, et al. Extending treatment criteria for Barrett's neoplasia: results of a nationwide cohort of 138 endoscopic submucosal dissection procedures. *Endoscopy*. 2022;54:531-41.
7. Mejia Perez LK, Yang D, Draganov PV, Jawaid S, Chak A, Dumot J, et al. Endoscopic submucosal dissection vs. endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia in the West: a retrospective study. *Endoscopy*. 2022;54:439-46.
8. Doumbe-Mandengue P, Beuvon F, Belle A, Dermine S, Palmieri L-J, Abou Ali E, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early esophageal and gastric cardia adenocarcinomas. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45:101700.
9. Tomizawa Y, Friedland S, Hwang JH. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for Barrett's esophagus (BE)-related early neoplasia after standard endoscopic management is feasible and safe. *Endosc Int Open*. 2020;8:E498-505.
10. Podboy A, Kolahi KS, Friedland S, Louie CY. Endoscopic submucosal dissection is associated with less pathologic uncertainty than endoscopic mucosal resection in diagnosing and staging Barrett's-related neoplasia. *Dig Endosc*. 2020;32:346-54.
11. Lorenzo D, Barret M, Leblanc S, Terris B, Beuvon F, Coriat R, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for early oesophageal squamous cell neoplasia at a Western centre. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:1084-92.
12. Berger A, Rahimi G, Perrod G, Pioche M, Canard J-M, Cestron-Métivier E, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter Western study. *Endoscopy*. 2019;51:298-306.
13. Abe S, Ishihara R, Takahashi H, Ono H, Fujisaki J, Matsui A, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection and metachronous cancer after endoscopic resection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Japan. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:1120-8.
14. Furue Y, Katada C, Tanabe S, Ishido K, Kondo Y, Kubota Y, et al. Effectiveness and safety of endoscopic aspiration mucosectomy and endoscopic submucosal dissection in patients with superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Surg Endosc*. 2019;33:1433-40.
15. Shimizu T, Fujisaki J, Omae M, Yamasaki A, Horiuchi Y, Ishiyama A, et al. Treatment Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Adenocarcinoma Originating from Long-Segment Barrett's Esophagus versus Short-Segment Barrett's Esophagus. *Digestion*. 2018;97:316-23.
16. Subramaniam S, Cheddy F, Longcroft-Wheaton G, Kandiah K, Maselli R, Seewald S, et al. Complex early Barrett's neoplasia at 3 Western centers: European Barrett's Endoscopic Submucosal Dissection Trial (E-BEST). *Gastrointest Endosc*. 2017;86:508-18.
17. Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015;47:113-21.
18. Chevaux JB, Plesseaux H, Jourret-Mourin A, Yeung R, Danse E, Deprez PH. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy*. 2015;47:103-12.

Objetivos tratados en el segundo artículo de la Tesis Doctoral

Describir los resultados de la disección submucosa endoscópica (DSE) para el tratamiento de neoplasias gástricas precoces en un país con baja incidencia de cáncer gástrico.

- a. Evaluar las tasas de resección en bloque, R0 y curativa.
- b. Analizar los factores independientes asociados con la dificultad de la DSE.
- c. Evaluar las complicaciones intra y postprocedimiento.

Título del segundo artículo

Implementation of endoscopic submucosal dissection in a country with a low incidence of gastric cancer: Results from a prospective national registry. United European Gastroenterol J. 2021;9(6):718-26.

Resumen del artículo publicado

Antecedentes y objetivos: La disección submucosa endoscópica (DSE) se ha convertido en el tratamiento de elección para las neoplasias gástricas tempranas. En los últimos años, la técnica de DSE ha sido implementada en países occidentales con un uso creciente. Este estudio describe los resultados de la DSE gástrica en un país occidental con baja incidencia de cáncer gástrico y analiza los factores de riesgo asociados con la DSE difícil.

Métodos: Se realizó un registro nacional prospectivo durante 4 años en 23 hospitales españoles, incluyendo a 30 endoscopistas. Se evaluaron las lesiones epiteliales y subepiteliales calificadas para remoción completa con DSE. La técnica, los instrumentos y la solución para la inyección submucosa variaron a discreción del endoscopista. La DSE se definió como difícil cuando no se logró

la resección en bloque, se convirtió en una resección híbrida, duró más de 2 horas o se produjo una perforación intraprocedimiento.

Resultados: Se realizaron 230 DSE gástricas en 225 pacientes entre enero de 2016 y diciembre de 2019 (196 lesiones epiteliales y 34 SEL). La mayoría de las lesiones se ubicaron en la parte baja del estómago (48.3%). Se consideraron difíciles 128 DSE (55.6%). La duración media del procedimiento fue de 105 minutos. Las tasas de resección en bloque, R0 y curativa fueron del 91.3%, 75.2% y 70.9%, respectivamente. Hubo 37,4% de hemorragias intraprocedimiento manejadas endoscópicamente, 2,6% de perforaciones intraprocedimiento, 12,4% de hemorragias diferidas, y ninguna perforación tardía. La fibrosis y la mala maniobrabilidad fueron factores independientes asociados con la DSE difícil.

Conclusión: Aunque el número de casos es limitado, los resultados de este análisis muestran tasas aceptables de resección en bloque y R0 en la DSE gástrica, considerando la amplia variabilidad en la experiencia de los operadores. La fibrosis y la mala maniobrabilidad se asociaron con una mayor dificultad para completar la DSE

Resumen: Este estudio prospectivo multicéntrico español muestra que la DSE es factible y segura en un país con baja incidencia de cáncer gástrico, con resultados aceptables. La identificación de factores asociados con DSE difícil puede ayudar a mejorar la selección de casos y la planificación de procedimientos.

Implementation of endoscopic submucosal dissection in a country with a low incidence of gastric cancer: Results from a prospective national registry

Gloria Fernández-Esparrach¹  | José-Carlos Marín-Gabriel² | Alberto H. de Tejada³ | Eduardo Albéniz⁴ | Oscar Nogales⁵ | Andres J. del Pozo-García² | Pedro J. Rosón⁶ | Unai Goicotxea⁷ | Hugo Uchima⁸ | Alvaro Terán⁹ | Alvarez Alberto¹⁰ | Rodríguez-Sánchez Joaquín¹¹ | Rivero-Sánchez Liseth¹ | Santiago José³ | en representación del grupo de DSE de la SEED

¹Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, ICMDM, CIBEREHD, IDIBAPS, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, "i+12 Research Institute", Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain

³Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, IDIPHISA, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain

⁴Complejo Hospitalario de Navarra, Navarrabiomed Biomedical Research Center, UPNA, IdiSNA, Pamplona, Spain

⁵Hospital Gregorio Marañón, Marañón, Madrid, Spain

⁶Hospital Quirón, Málaga, Spain

⁷Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, Spain

⁸Centro Médico Teknon, Barcelona, Barcelona, Spain

⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

¹⁰Complejo Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

¹¹Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain

Correspondence

Gloria Fernández-Esparrach, Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, ICMDM,

Abstract

Introduction: Endoscopic submucosal dissection (ESD) has become the treatment of choice for early gastric malignancies. In recent years, the ESD technique has been implemented in Western countries with increasing use.

Objectives: To describe the results of gastric ESD in a Western country with a low incidence of gastric cancer.

Patients and Methods: The prospective national registry was conducted over 4 years in 23 hospitals, including 30 endoscopists. Epithelial and subepithelial lesions (SEL) qualified to complete removal with ESD were assessed. The technique, instruments, and solution for submucosal injection varied at the endoscopist's discretion. ESD was defined as difficult when: en-bloc resection was not achieved, had to be converted to a hybrid resection, lasted more than 2 h or an intra-procedural perforation occurred. Additionally, independent risk factors for difficult ESD were analyzed.

Results: Two hundred and thirty gastric ESD in 225 patients were performed from January 2016 to December 2019 (196 epithelial and 34 SEL). Most lesions were located in the lower stomach (111; 48.3%). One hundred and twenty-eight (55.6%) ESD were considered difficult. The median procedure time was 105 min (interquartile range [IQR]: 60–150). The procedure time for SEL was shorter than for epithelial lesions (90 min [45–121] vs. 110 min [62–160]; $p = 0.038$). En-bloc, R0, and curative resection rates were 91.3%, 75.2%, and 70.9%, respectively. Difficult ESD had lower R0 resection rates than ESD that did not meet the difficulty criteria (64.8% and 87.6%; $p = 0.000$, respectively). Fibrosis and poor maneuverability were

Hospital Clinic, University of Barcelona,
CIBEREHD, IDIBAPS, Barcelona, Spain
Email: MGFERNAN@clinic.cat

independent factors associated with difficult ESD (OR 3.6, 95%CI 1.1–11.74 and OR 5.07, 95%CI 1.6–16.08; respectively).

Conclusions: Although the number of cases is limited, the results of this analysis show acceptable en-bloc and R0 rates in gastric ESD considering the wide variability in experience among the operators. Fibrosis and poor maneuverability were associated with more difficulty in completing ESD.

KEYWORDS

early gastric cancer, en-bloc, endoscopic resection, endoscopic submucosal dissection, gastric premalignant lesions, resection

Key summary

Summarize the established knowledge on this subject

- Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the standard of care for treatment of early gastric cancers (GC). Due to a lower incidence of GC in European countries, the introduction of gastric ESD has been more gradual than in the East.
- ESD complications, technical and clinical success depend on the endoscopist's experience, the presence of submucosal fibrosis or invasive cancer, and poor access location.

What are the significant and/or new findings of this study?

- This study shows the results from a prospective nationwide registry of gastric ESD in a low GC incidence country. Despite a relative low number of cases, quite acceptable outcomes (en-bloc, R0 and curative resection of 91.3%, 75.2% and 70.9%, respectively) were observed considering the wide variability in experience among the operators.
- Difficult ESD were mainly associated with the presence of submucosal fibrosis and poor maneuverability; however, independent pre-procedural factors were not identified. There was a trend of association between ESD difficulty and the location of the lesion in the upper/middle stomach

INTRODUCTION

Endoscopic submucosal dissection (ESD) has become the standard of care for the treatment of early gastric cancer (EGC).¹ The main advantage of ESD relies in its ability to achieve en-bloc instead of piecemeal resection regardless of the size of the lesion or presence of fibrosis. This minimally invasive treatment approach not only offers an excellent prognosis but also substantially improves the quality of life of patients with EGC.^{2,3}

Despite the above, ESD is a highly demanding technique with a higher risk of perforation than standard EMR methods.⁴ It requires a fully skilled endoscopist to ensure success and reduce adverse events; this entails specific training and an appropriate learning curve. Moreover, longer time slots, specific equipment, and infrastructure for adequate management of adverse events (i.e., possibility of admitting patients to ward, access to appropriate surgical teams, and/or interventional radiology) are required before starting an ESD.^{1,5}

Due to the low incidence of gastric cancer in Western countries, the introduction and availability of ESD has been gradual and less

widespread than in Asian countries such as Japan and South Korea.⁶ A survey among European endoscopists clearly indicated that ESD was not common practice in Europe in 2010.⁷ In this survey, only 20 centers provided data on gastric ESD, which was mainly performed by a single endoscopist. While in 2010 surgery was still considered the treatment of choice for EGC in the West, nowadays ESD is considered the standard of care^{1,5,8–13} as confirmed by a new survey published in 2020 in which the results of gastric ESD are very similar to the reported in Eastern countries.^{14,15}

Endoscopists without expertise or trainees, often cannot successfully complete the procedure or adequately manage adverse events, such as bleeding or perforation. In addition, difficult ESD is associated to a longer procedure time with the consequent impact on the organization of the Endoscopy Units. Kim et al. found that difficult ESD procedures are associated with the size of the lesion, its location, submucosal fibrosis, and submucosal invasive cancer.¹⁶

In this study, we present the results of gastric ESD in a Western country with low incidence of gastric cancer. As secondary objective, we assessed the risk factors associated with difficult gastric ESD.

METHODS

Spanish ESD Patient Registry

The Spanish ESD Patient Registry is a multicenter collaborative registry that collects data of procedures and outcomes of patients treated with ESD for early gastrointestinal neoplasia, preneoplastic lesions, and subepithelial lesions (SEL) in 23 hospitals (17 tertiary academic centers, 4 private, and 2 community centers) in Spain. Endoscopists were properly trained in ESD, most of them having visited Japanese expert centers as observer trainees. The registry did not mandate specific protocols for performing the procedure. Institutional review board approval was obtained from the Ethics Committee of each hospital and all patients provided written informed consent for inclusion in the registry. Consecutive patients were enrolled from January 2016 to December 2019 and only lesions planned to be completely removed by ESD were included.

Lesion assessment

Epithelial lesions were characterized according to the Paris classification.¹⁷ Lesion margins were assessed with chromoendoscopy (and near focus or magnification when available). Additionally, lesions were classified according to the Vienna classification at histology. SEL originated from submucosa were previously assessed with endoscopic ultrasound. The stomach was divided into upper (cardia, fundus, and body), middle (incisura), and lower (antrum) part.

ESD procedures

ESD procedures were performed by 30 endoscopists, the majority under general anesthesia with endotracheal intubation. The tools selection (electrosurgical knives and solutions for the injection) depended on the endoscopist's discretion. ESD were performed following the different steps described elsewhere, with coagulation of exposed, nonbleeding vessels before completing the procedure. Pathologic specimens were pinned and submitted for histopathological analysis in formalin.

All patients were hospitalized for a variable period (1–5 days) and the proton pump inhibitors were administered for 8 weeks. Peri procedural antibiotics were not routinely used.

Outcomes and definitions

ESD was considered difficult when en-bloc resection was not achieved, turned to hybrid resection, it lasted more than 2 h or an intraprocedural perforation occurred.

En-bloc resection was defined as the entire lesion resected in one piece and RO (complete) when deep and lateral margins of the specimen were free of neoplasia. Curative resection was defined as

those RO resections with no features of poor prognosis (≤ 500 μ m of submucosal invasion, G1-2, and no lymphovascular invasion), it means, with low risk for local or distant recurrence that did not require further therapies. ESD was considered hybrid when the specimen was resected en-bloc with the help of a snare. A piecemeal resection was defined as a specimen removed in several fragments.

Intraprocedural bleeding was defined as oozing or jet bleeding requiring the use coagulation forceps (and/or clips, topical gel agents, etc.) or other nonendoscopic treatments such as interventional radiology or surgery. Delayed bleeding was defined as any of the following criteria: episode of hematemesis and/or melena, drop of 2 g/dl of the hemoglobin level, and suspicion of bleeding that required a new endoscopy after the completion of ESD and within 30 days.

Perforation was defined as deep mural injury with or without an obvious hole in the muscularis propria. Intraprocedural perforations were defined as those detected by the endoscopist during the procedure and which were managed either endoscopically (closure with through-the-scope or over-the-scope clips) or surgically. Delayed perforations were those not suspected during the procedure, diagnosed after the completion of ESD, and confirmed by imaging tests.

Submucosal fibrosis was generally described when a dense whitish or scar tissue was present at the submucosal space (Figure 1).

Maneuverability was considered good (good access to the lesion with a stable position and one-to-one movements with straight scope) or poor.

Data collection

The registry included pre-procedural data such as demographics, comorbidities, chronic use of antiplatelet agents/anticoagulants, and any previous intervention for the lesion.

Procedural data were prospectively collected. This included: type of sedation (deep sedation or general anesthesia with endotracheal intubation), characteristics of the lesion (location, macroscopic morphology according to Paris classification¹⁷), technical aspects (i.e., type of knife and submucosal solution, use of traction systems), procedural time of each ESD step, the presence of fibrosis or fat in the submucosa, completeness of the resection (complete/incomplete, en-bloc or piecemeal resection), and intraprocedural adverse events. The estimation of the size of the lesion was not registered; instead, the diameter of the full specimen assessed by the pathologist after the resection was recorded. Post-procedural data included delayed adverse events and histology.

Personal and clinical data were codified, anonymously registered, and managed recorded on standardized case report forms and entered online in REDCapTM electronic data capture tools hosted at "i+12 Research Institute" of Hospital Universitario 12 de Octubre.¹⁸ All authors had access to the study data and had reviewed and approved the final manuscript

TABLE 1 Characteristics of the gastric lesions removed with endoscopic submucosal dissection

	All lesions N = 230	Epithelial lesions N = 196	Subepithelial lesion N = 34
Size (maximum diameter, mm) median (IQR)	35 (25–48)	35 (25–50)	27 (20–40)
Location, n (%)			
Cardia (upper)	14 (6.1%)	13 (6.6%)	1 (2.9%)
Fundus (upper)	5 (2.2%)	3 (1.5%)	2 (5.9%)
Body (upper)	71 (30.9%)	55 (28.1%)	16 (47.1%)
Incisura (middle)	29 (12.6%)	28 (14.3%)	1 (2.9%)
Antrum (lower)	111 (48.3%)	97 (49.5%)	14 (41.2%)
Paris classification, n (%)			
O-IIa	-	111 (56.6%)	-
O-IIb	-	14 (7.1%)	-
O-IIc	-	27 (13.8%)	-
O-IIa + O-II c	-	44 (22.5%)	-
Most advanced histology, n (%)			
Mucosal lesions			
Negative for neoplasia	-	14 (7.1%)	-
LGD	-	61 (31.1%)	-
HGD	-	42 (21.4%)	-
Noninvasive carcinoma	-	18 (9.2%)	-
Intramucosal carcinoma	-	34 (17.3%)	-
Submucosal invasive carcinoma	-	21 (10.7%)	-
Missing	-	6 (3%)	-
Subepithelial lesions			
Carcinoid	-	-	14 (41.2%)
Inflammatory fibroid polyp	-	-	8 (23.5%)
GIST	-	-	4 (11.8%)
Leyomioma	-	-	2 (5.9%)
Other	-	-	6 (17.6%)

resections (8 of them with the help of a snare). In two cases of en-bloc resection of epithelial lesions, the specimen could not be retrieved and in 35 of them the margins were positive (21 with vertical and 14 with affected horizontal margins). Histopathology of the lesions is shown in Table 1. Rates of en-bloc, R0, and curative resection were 91.3%, 75.2%, and 70.9%, respectively (Figure 2). Twenty-eight out of 225 patients (12.4%) presented a delayed bleeding. No delayed perforations were registered.

Risk factors for difficult ESD

One hundred and twenty-eight (55.6%) ESD were considered difficult: procedure time >2 h in 77 (33.4%), hybrid ESD in 25 (10.9%), en-

bloc resection not achieved in 20 (8.7%), and perforation in 6 (2.6%). Difficulty was translated into lower rates of en-bloc, R0 and curative resection (Table 3).

In the univariate analysis, the nonlifting sign, location in the upper/middle stomach, poor maneuverability, fibrosis, submucosal fat, and intraprocedural bleeding were associated with a more difficult ESD (Table 4). Difficulty was not related with experience of the endoscopist (53.2% and 65.2% difficult ESD in endoscopists with <10 or ≥10 procedures; $p = 0.093$). The presence of fibrosis and poor maneuverability were independent factor associated with difficult ESD (OR 3.60, 95%CI 1.10–11.74, $p = 0.034$ and OR 5.07, 95%CI 1.60–16.08, $p = 0.006$; respectively [Table 4]). We did not identify any independent predictive variable that could be assessed before starting the procedure.

TABLE 2 Time (minutes) required for completing ESD based on type, location, and size of the resected lesion

Location Size		Lower stomach	Middle stomach	Upper stomach
≤35 mm ^a	N	65	13	49
	Median	85	89.5	97.5
	IQR	50–120	56.2–117.5	41.2–128.2
>35 mm	N	46	16	41
	Median	97	170	145
	IQR	64–150	112.5–238.7	98.2–240

Note: Cells display three different colors corresponding to different median times: less than 90 min, 90–100 min, and more than 120 min. Time tends to increase from the upper left to the lower right.

^aMedian of size of lesions included in the registry.

DISCUSSION

In this study, we present the experience with gastric ESD in Spain, with rates of complete endoscopic resection, en-bloc, histological R0, and curative resection of 98.3%, 91.3%, 75.2%, and 70.9%, respectively. Despite the relatively low number of cases compared to other series in the East, our outcomes are very similar to those published in other Western reports.^{1,5,8–13} Spain is considered a low-incidence area for gastric cancer,⁶ which could explain that only 230 procedures were performed in 4 years.

The first report on the experience of a European country in gastric ESD was published in 2009. It was a retrospective single center study performed in Portugal with 19 patients that showed histological R0 and en-bloc rates of 79% and 89%, respectively.¹¹ Since then, more series have been published (most of them retrospective and with a maximum of three endoscopists) showing a clear improvement between the oldest and most recent studies. Whereas studies performed before 2011 included less than 100 patients with an R0 and en-bloc rates of 64%–89% and 79%–90%, recent studies include more than 100 patients with rates between 87%–92% and 83%–95%, respectively.^{10–13,19–22} These studies confirm that the prevalence of EGC remains low in most non-Eastern countries since the rate of inclusion of cases is still low, requiring between 3 and 12 years for treating less than 200 patients.

An adequate training is the main prerequisite for a safe and effective ESD.⁵ In early reports from Europe, gastric ESD was performed by endoscopists without a standard learning program, usually in a self-taught manner followed by a short visit to Japan as observer trainee.¹² Spanish endoscopists have performed a variable and non-systematic training that includes hands-on courses²³ and visits as observer trainee to Japan and other European and Spanish hospitals with a high volume of cases. Moreover, all endoscopists performing ESD in Spain have expertise in advanced diagnostic endoscopy, proficiency in EMR techniques and management of adverse events as recommended by the ESGE.^{5,24,25} However, despite the experience in colonic EMR and that all

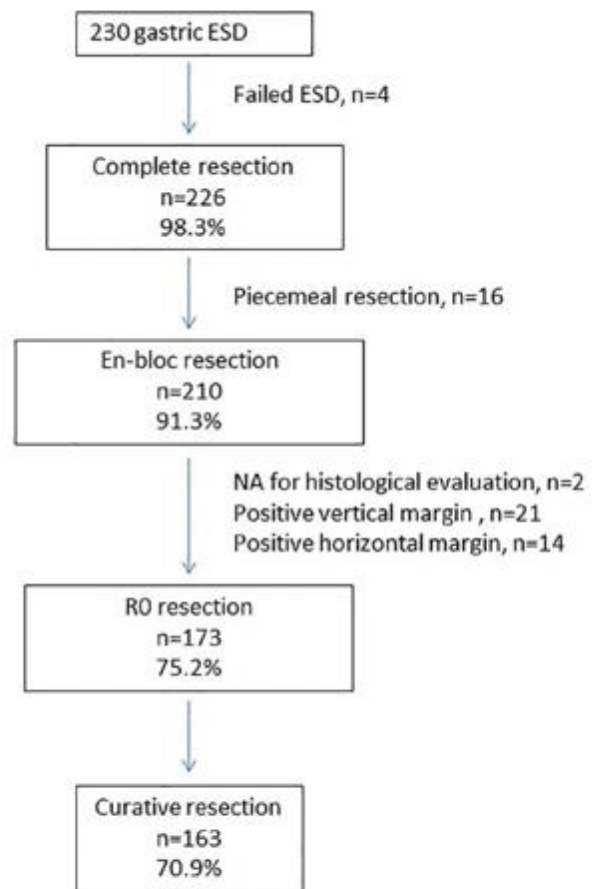


FIGURE 2 Flow chart

lesions were evaluated with chromoendoscopy, in this analysis the lesion was not properly delineated, resulting in positive horizontal margins in 14 cases, thus stressing the importance of an accurate evaluation and delineation of the lesions (in our series, the R0 would have increased up to 81.3%).

Another important aspect for achieving proficiency in ESD is the continuous training. In this regard, the Spanish Society of Digestive Endoscopy promotes educational activities among its members.²⁶ Only seven of the 30 endoscopists met the requirement to perform a minimum of 25 ESD per year as recommended by the ESGE.⁵ Moreover, most of those with less than five cases have either stopped doing ESD or are starting after having been trained by a senior endoscopist in the same center.

Besides the experience, for successful ESD it is mandatory to predict the degree of technical difficulty before starting the procedure. As shown in our study, difficult ESD is associated with an incomplete or noncurative resection. Difficult ESD procedures entail more device exchanges for tissue elevation, more bleeding, and more time. This certainly has significant implications in most health care environments because of the associated cost. Therefore, when a

TABLE 3 Therapeutic outcomes according to the ESD difficulty

	All ESD N = 230	Difficult ESD N = 128	Not difficult ESD N = 97	p value
Complete endoscopic resection rate, n (%)	226 (98.3%)	124 (96.9%)	97 (100%)	0.079
En-bloc resection rate, n (%)	210 (91.3%)	108 (84.4%)	97 (100%)	0.000
RO resection rate, n (%)	173 (75.2%)	83 (64.8%)	85 (87.6%)	0.000
Curative resection rate, n (%)	163 (70.9%)	76 (58.4%)	82 (84.5%)	0.000

Abbreviation: ESD, endoscopic submucosal dissection.

TABLE 4 Independent predictive factors for difficult ESD

	Difficult ESD N = 128 (%)	Not difficult ESD N = 97 (%)	OR (95%CI)	p value ^a	Adjusted OR (95%CI)	p value ^b
Anesthesiologist, n (%)						
No	13 (10.2%)	1 (1.0%)	0.09 (0.01–0.72)	0.005	0.25 (0.26–1.46)	0.238
Yes	115 (89.8%)	95 (97.9%)				
Endoscopist experience, n (%)						
<10 ESD	45 (35.2%)	24 (24.7%)	0.60 (0.33–1.09)	0.093	0.80 (0.33–1.92)	0.623
10 or more	83 (64.8%)	73 (75.2%)				
Nonlifting sign, n (%)						
No	44 (84.6%)	41 (100%)	0.55 (0.49–0.62)	0.008	NV	NV
Yes	8 (15.4%)	0 (0%)				
Location, n (%)						
Lower	50 (39.1%)	58 (59.8%)	2.32 (1.35–3.97)	0.002	1.61 (0.78–3.32)	0.189
Middle/Upper	78 (60.9%)	39 (40.2%)				
Maneuverability, n (%)						
Good	73 (58.4%)	70 (82.3%)	3.32 (1.71–6.44)	<0.001	5.07 (1.60–16.08)	0.006
Poor	52 (40.6%)	15 (17.7%)				
Fibrosis, n (%)						
No	41 (32%)	75 (78.1%)	7.57 (4.11–13.94)	<0.001	3.60 (1.10–11.74)	0.034
Yes	87 (68%)	21 (21.9%)				
Submucosal fat, n (%)						
No	62 (73%)	65 (98.5%)	24.11 (3.16–183.98)	<0.001	NV	NV
Yes	23 (27%)	1 (1.5%)				
Use of any type of traction, n (%)						
No	94 (81.7%)	85 (91.4%)	2.37 (0.99–5.64)	0.046	0.34 (0.57–2.13)	0.254
Yes	21 (18.3%)	8 (8.6%)				
Intraprocedural bleeding, n (%)						
No	57 (44.5%)	82 (84.5%)	6.80 (3.54–13.06)	<0.001	1.36 (0.30–6.60)	0.681
Yes	71 (55.5%)	15 (15.5%)				

Abbreviations: ESD, endoscopic submucosal dissection; NV, not valuable.

^aUnivariable analysis.

^bMultivariable analysis.

difficult ESD is expected, appropriate preparation must be considered, including consultation with more experienced endoscopists.

Fibrosis in the submucosal space has been reported as a factor for difficulty in other series.¹⁶ To overcome difficult ESD procedures, several endoscopic knives and accessories have been developed including hybrid knives with injection capability or lifting devices.^{27,28} The use of any type of traction (clips, fishing line, rubber band, etc.) may also be helpful.²⁷ These alternatives can be used depending on the operator's preference and the individual circumstances of each case.

Intraprocedural bleeding is difficult to avoid and occurs in almost all ESD.²⁹ In our definition, we did not include the bleeding that stops spontaneously or is easily managed with the endoscopic knife. Although a bleeding that requires other endoscopic treatments such as coagulation forceps or clip placement can be tough to control, prolongs the duration of the procedure and makes the dissection more difficult, it is not considered an adverse event. On the other hand, a difficult ESD due to severe fibrosis or poor maneuverability can also lead to more bleeding episodes due to an impaired visibility or uncontrolled movements.

Most of variables associated with difficult gastric ESD (such as fibrosis, poor maneuverability, or submucosal invasive cancer) cannot be determined before starting the procedure.^{16,30,31} We did not identify any independent pre-procedural factor that predicted a difficult gastric ESD. However, there was an association between difficulty and location in the upper/middle stomach in the univariate analysis. As expected, ESD of lesions located in the upper and middle stomach was also associated with longer procedural time, especially in the case of epithelial lesions.

The main strength of our study is the representation of the real practice of ESD in Spain with a registry that included consecutive cases performed by multiple operators with variable level of training. To our knowledge, this is the only registry published in Europe in which all endoscopists performing ESD in the country have participated.

The present study has some limitations. First, the relatively low number of included cases precluded from drawing solid conclusions and recommendations about pre-procedural factors that could be considered prior to a gastric ESD. Second, the estimation of the lesion size was not recorded, and we only have the diameter of the full specimen assessed by the pathologist after the resection; then, we could not use this variable to predict difficulty before starting the procedures. Third, similarly with the size, we did not record the presence of ulceration before the resection. Correct diagnosis of ulceration may be difficult, especially when biopsies are taken previously or after proton pump inhibitor treatment.

In conclusion, the results of this prospective Spanish registry show an acceptable en-bloc and histological RO rates in gastric ESD considering the wide variability in experience among the operators. Submucosal fibrosis and poor maneuverability were associated with more difficulty for completing ESD.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Fernando Mújica (currently retired) and Teresa García Morales (REDCap™ manager). Glòria Fernández-Esparrach had a personal grant from Instituto de Salud Carlos III (PI17/00894).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Gloria Fernández-Esparrach  <https://orcid.org/0000-0002-3378-3940>

REFERENCES

1. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(09):829–854. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882>.
2. Lee SS, Chung HY, Kwon OK, Yu W. Quality of life in cancer survivors 5 years or more after total gastrectomy: a case-control study. *Int J Surg*. 2014;12(7):700–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.05.067>.
3. Libânio D, Braga V, Ferraz S, Castro R, Lage J, Pita I, et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy*. 2019;51(01):30–9. <https://doi.org/10.1055/a-0628-6601>.
4. Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2009;41(9):751–7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215053>.
5. Pimentel-Nunes P, Ploche M, Albéniz E, Berr F, Deprez P, Ebigbo A, et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2019;51(10):980–992. <https://doi.org/10.1055/a-0996-0912>.
6. World Health Organization. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2020. <https://gco.iarc.fr/today/home>
7. Ribeiro-Mourão F, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastric lesions: results of an European inquiry. *Endoscopy*. 2010;42(10):814–9. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255778>.
8. Spiliotis J, Ziogas D, Baltogiannis G. Outweighing the benefits and weakness of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in the west. *Surg Endosc*. 2010;24:1507–9.
9. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy*. 2010;42(10):853–8. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255563>.
10. Tate DJ, Klein A, Sidhu M, et al. Endoscopic submucosal dissection for suspected early gastric cancer: absolute versus expanded criteria in a large Western cohort (with video). *Gastrointest Endosc*. 2019;90(3):467–79.
11. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, et al. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(2):350–5.
12. Probst A, Pommer B, Golger D, Anthuber M, Arnholdt H, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasia experience from a European center. *Endoscopy*. 2010;42(12):1037–44. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255668>.

13. Aslan F, Alper E, Cekic C, Yurtlu DA, Ekinci N, Arabul M, et al. Endoscopic submucosal dissection in gastric lesions: the 100 cases experience from a tertiary reference center in West. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):368–75. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.999253>.
14. Araújo-Martins M, Pimentel-Nunes P, Libanio D, Borges-Canha M, Dinis-Ribeiro M. How is endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal lesions being implemented? Results from an international survey. *GE Port J Gastroenterol.* 2020;27(1):1–17. <https://doi.org/10.1159/000501404>.
15. Daoud DC, Suter N, Durand M, Bouin M, Faulques B, von Renteln D. Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(23):2518–36. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i23.2518>.
16. Kim JH, Nam HS, Choi CW, et al. Risk factors associated with difficult gastric endoscopic submucosal dissection: predicting difficult ESD. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1617–26.
17. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6):S3–43. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(03\)02159-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(03)02159-x).
18. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2):377–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>.
19. Probst A, Schneider A, Schaller T, Anthuber M, Ebigo A, Messmann H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients? *Endoscopy.* 2017;49(9):855–65. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110672>.
20. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, et al. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy.* 2011;43(8):664–70. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256413>.
21. Schumacher B, Charton JP, Nordmann T, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplasia with a water jet-assisted knife: a Western, single-center experience. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(6):1166–74.
22. Catalano F, Mengardo V, Trecca A, Tomezzoli A, Rodella L, Cerofolini A, et al. The impact of experience on short- and long-term outcomes on gastric ESD: a western series. *Updates Surg.* 2019;71(2):359–65. <https://doi.org/10.1007/s13304-019-00628-1>.
23. Cañete-Ruiz Á, Arribas Anta J, Álvarez-Nava Torrego T, Piedracoba-Cadahía C, Rodríguez Carrasco M, de la Cruz Esteban DR, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial lesions: long-term results in a Spanish cohort. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2020;112(3):189–94. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6239/2019>.
24. Albéniz E, Gimeno-García AZ, Fraile M, et al. Clinical validation of risk scoring systems to predict risk of delayed bleeding after EMR of large colorectal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2020. 91(4):868–78.
25. Albéniz E, Álvarez MA, Espinós JC, Nogales O, Guarner C, Alonso P, et al. Clip closure after resection of large colorectal lesions with substantial risk of bleeding. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1213–21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.037>.
26. SEED. Cursos. <https://www.wseed.org/index.php/cursos>
27. Zhou PH, Schumacher B, Yao LQ, Xu MD, Nordmann T, Cai MY, et al. Conventional vs waterjet-assisted endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2014;46(10):836–43. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377580>.
28. Teoh AYB, Chiu PWY, Hon SF, et al. Ex vivo comparative study using the Endolifter® as a traction device for enhancing submucosal visualization during endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc.* 2013;27(4):1422–7.
29. Park CH, Lee SK. Preventing and controlling bleeding in gastric endoscopic submucosal dissection. *Clin Endosc.* 2013;46:456–62.
30. Ahn JY, Choi KD, Choi JY, et al. Procedure time of endoscopic submucosal dissection according to the size and location of early gastric cancers: analysis of 916 dissections performed by 4 experts. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):911–6.
31. Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, Takenaka R, Kato J, Kawamoto H, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy.* 2006;38(10):987–90. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944716>.

How to cite this article: Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel J-C, de Tejada AH, Albéniz E, Nogales O, del Pozo-García AJ, et al. Implementation of endoscopic submucosal dissection in a country with a low incidence of gastric cancer: results from a prospective national registry. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(6):718–26. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12101>

Objetivos tratados en el tercer artículo de la Tesis Doctoral

Comparar la eficacia y seguridad de la mucosectomía *underwater* y de la mucosectomía clásica (con inyección submucosa) en la resección de lesiones colorrectales de 2 cm o mayores.

- a. Comparar las tasas de recurrencias.
- b. Comparar la tasa de resección completa, en bloque y R0 histológico.
- c. Comparar los tiempos de procedimiento.
- d. Comparar la tasa de complicaciones.
- e. Comparar el grado de dificultad del procedimiento.

Título del tercer artículo

Underwater versus conventional EMR of large nonpedunculated colorectal lesions: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2023;97:941-51.

Resumen del artículo publicado

Antecedentes y objetivos: La mucosectomía *underwater* (UEMR) se presenta como una alternativa a la mucosectomía convencional (CEMR) para el tratamiento de lesiones colorrectales no pediculadas grandes. En este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado, se compara la eficacia y seguridad de la UEMR versus CEMR en este tipo de lesiones.

Métodos: Se realizó un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado desde febrero de 2018 hasta febrero de 2020 en 11 hospitales de España. Se incluyeron las lesiones colorrectales no pediculadas con un tamaño igual o superior a 2cm, con

un total de 298 pacientes (311 lesiones) que fueron aleatorizados en dos grupos: UEMR (n=149) y CEMR (n=162). Se compararon las tasas de recurrencia de la lesión en al menos una colonoscopia de seguimiento, la tasa de resección en bloque, tasas de resección R0 y eventos adversos. También se compararon los tiempos de procedimiento y el grado de dificultad del mismo.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia general (9.5% UEMR vs 11.7% CEMR; diferencia de riesgo absoluto, -2.2%; IC 95%, -9.4 a 4.9). Sin embargo, para los pólipos de entre 20 y 30 mm, la tasa de recurrencia fue menor para UEMR (3.4% UEMR vs 13.1% CEMR; diferencia de riesgo absoluto, -9.7%; IC 95%, -19.4 a 0). La resección en bloque y el R0 mostró una tendencia similar, con diferencias significativas a favor de UEMR solo para pólipos entre 20 y 30 mm. En general, la UEMR fue más rápida y fácil de realizar que la CEMR. Ambas técnicas fueron igualmente seguras.

Conclusiones: La UEMR es una alternativa válida a la CEMR para el tratamiento de grandes lesiones colorectales no pediculadas y podría considerarse la primera opción de tratamiento para lesiones de entre 20 y 30 mm debido a sus mayores tasas de resección en bloque y R0.

Resumen: Este estudio multicéntrico demuestra que la UEMR es una técnica eficaz y segura para la resección de lesiones colorrectales no pediculadas grandes, con ventajas significativas en términos de tasa de resección en bloque y R0 para lesiones de 20 a 30 mm en comparación con la mucosectomía convencional (CEMR). La UEMR también se destaca por su facilidad de realización y menor tiempo de procedimiento, lo que la convierte en la opción preferida en nuestra práctica clínica.

ORIGINAL ARTICLE: Clinical Endoscopy

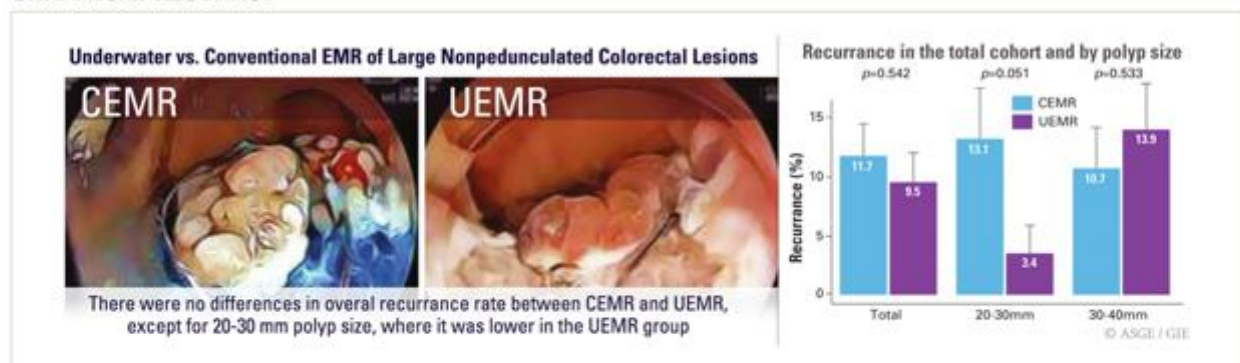
Underwater versus conventional EMR of large nonpedunculated colorectal lesions: a multicenter randomized controlled trial



Joaquín Rodríguez Sánchez, MD, PhD,^{1,2} Marco A. Alvarez-Gonzalez, MD, PhD,³ María Pellisé, MD, PhD,⁴ David Coto-Ugarte, MD,⁵ Hugo Uchima, MD,⁶ Javier Aranda-Hernández, MD,⁷ José Santiago García, MD,⁸ José Carlos Marín-Gabriel, MD, PhD,⁹ Fausto Riu Pons, MD, PhD,¹⁰ Oscar Nogales, MD,⁷ Ramiro Carreño Macian, MD,¹¹ Alberto Herreros-de-Tejada, MD, PhD,⁸ Luis Hernández, MD,¹² G. Oliver Patrón, MD,¹³ Manuel Rodríguez-Tellez, MD, PhD,¹⁴ Eduardo Redondo-Cerezo, MD, PhD,¹⁵ Mónica Sánchez Alonso, MD,¹⁶ María Daga, MD,⁴ Eduardo Valdivielso-Cortazar, MD,¹⁷ Alberto Álvarez Delgado, MD,¹⁸ Mónica Enguita, PhD,¹⁹ Sheyla Montori, MSc, PhD,²⁰ Eduardo Albéniz, MD, PhD²¹

Madrid, Ciudad Real, Barcelona, Basque Country, Logroño; Burgos, Palma de Mallorca, Sevilla, Granada, Puertollano, A Coruña, Salamanca, Pamplona, Spain

GRAPHICAL ABSTRACT



Background and Aims: Underwater EMR (UEMR) is an alternative procedure to conventional EMR (CEMR) to treat large, nonpedunculated colorectal lesions (LNPCs). In this multicenter, randomized controlled clinical trial, we aimed to compare the efficacy and safety of UEMR versus CEMR on LNPCs.

Methods: We conducted a multicenter, randomized controlled clinical trial from February 2018 to February 2020 in 11 hospitals in Spain. A total of 298 patients (311 lesions) were randomized to the UEMR (n = 149) and CEMR (n = 162) groups. The main outcome was the lesion recurrence rate in at least 1 follow-up colonoscopy. Secondary outcomes included technical aspects, en bloc resection rate, R0 resection rates, and adverse events, among others.

Results: There were no differences in the overall recurrence rate (9.5% UEMR vs 11.7% CEMR; absolute risk difference, -2.2%; 95% CI, -9.4 to 4.9). However, considering polyp sizes between 20 and 30 mm, the recurrence rate was lower for UEMR (3.4% UEMR vs 13.1% CEMR; absolute risk difference, -9.7%; 95% CI, -19.4 to 0). The R0 resection showed the same tendency, with significant differences favoring UEMR only for polyps between 20 and 30 mm. Overall, UEMR was faster and easier to perform than CEMR. Importantly, the techniques were equally safe.

Conclusions: UEMR is a valid alternative to CEMR for treating LNPCs and could be considered the first option of treatment for lesions between 20 and 30 mm due to its higher en bloc and R0 resection rates. (Clinical trial registration number: NCT03567746.) (Gastrointest Endosc 2023;97:941-51.)

(footnotes appear on last page of article)

Endoscopic resection of colorectal polyps has been shown to reduce colorectal cancer-related mortality.^{1,2} Incomplete polypectomy, however, has been identified as an important cause of interval cancer.³ EMR is the standard treatment for large, nonpedunculated colorectal polyps.⁴ Conventional EMR (CEMR) is performed with the injection of a solution into the submucosa to create a safety cushion to prevent thermal damage of the muscularis propria during resection. CEMR has been shown to have high therapeutic success rates and allows for a 90% reduction in the need for long-term surgery.⁵ Despite these considerable advantages, 2 fundamental weaknesses have often been attributed to CEMR: a low rate (approximately 25%) of en bloc resection in large lesions (≥ 2 cm) and a high recurrence rate (15%-30%).^{6,7} Endoscopic submucosal dissection is an alternative to EMR. Although endoscopic submucosal dissection currently achieves lower recurrence rates, it has limited implementation in Western countries due to a long learning curve, its time-consuming procedures, and a high index of adverse events (AEs) in nonexpert hands.^{8,9}

Binmoeller et al¹⁰ described "underwater" EMR (UEMR) in 2012 as a technical variant of CEMR based on the buoyancy effect of the colonic mucosa in water immersion. In this way, the intermediate step of submucosal injection is obviated. Since then, multiple observational studies and meta-analyses have reported superior efficacy of this technique over CEMR in terms of en bloc resection rates, R0 resection rates, and recurrence rates.¹¹ Nevertheless, this evidence cannot be considered strong enough because there is only one clinical trial in large lesions,¹² and thus all the meta-analyses conducted to date have this substantial limitation.¹³⁻¹⁸ The conclusions of recent trials and meta-analyses could therefore only be extrapolated to lesions smaller than 2 cm.¹⁹ Another drawback is that most studies have been conducted in single reference centers, limiting generalization of their results.¹²

To our knowledge, this is the first multicenter randomized controlled trial (RCT) comparing the efficacy and safety of UEMR and CEMR on large (greater than 2 cm) nonpedunculated colorectal lesions (LNPLs).

METHODS

Study design and ethics

A multicenter, randomized controlled clinical trial promoted by the Spanish group for EMR (Endoscopic Resection Group of the Spanish Society of Digestive Endoscopy [GSEED-RE]) was designed to test the superiority of UEMR versus CEMR. The study was conducted in 11 hospitals in Spain, with 15 expert endoscopists participating.

The study protocol conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, received Institutional Re-

view Board approval by the Ethics Committee of the Hospital General Universitario de Ciudad Real (Spain) on October 24, 2017 (reg. Nr. A-277), and was corroborated by the committee of each participating center. It was also registered at [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (NCT03567746). Informed consent for the procedure and the study was obtained from all included patients.

Study population and treatment allocation

Consecutive patients, aged older than 18 years, referred for EMR of one or more nonpreviously treated LNPLs were invited to participate. The exclusion criteria were pregnancy, inflammatory bowel disease, unwillingness to participate, and lesions with suspected submucosal invasion.

The consenting participants were randomized to the UEMR and CEMR groups by using a computer-generated block randomization with a 1:1 allocation rate per patient. If a patient had more than one lesion, all of the lesions were resected with the same technique. When one of the treatments could not be performed, the other procedure was attempted.

All participating endoscopists had to prove experience in EMR in LNPLs and had to have performed ≥ 300 CEMR and ≥ 10 UEMR procedures. All participating investigators received theoretical training through video tutorials regarding the UEMR technique, which were provided by the study's principal investigator (J.R.S.) to standardize the technique.

All lesions and the EMR procedures were photo-documented (Fig. 1). The size of the lesions was estimated by using the endoscopy snare size as a reference. Likewise, the morphology of the lesions was described by using the Paris classification²⁰ and the laterally spreading tumor (LST) classification. For the description of the lesions by chromoendoscopy, the Kudo, Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic, and SANO or Japan NBI Expert Team classifications were used.

All colonoscopies were performed after a split-dose bowel preparation protocol and with the patient under deep sedation. The patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy were managed according to the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines.²¹ The procedures were performed by carbon dioxide insufflation with different models of high-definition endoscopes depending on the center availability: CF-HQ190 (Olympus America, Center Valley, Penn, USA), EC34-i10 (PENTAX Medical, Tokyo, Japan), and Fujifilm 600 Series (FUJIFILM Medical Systems, Lexington, Mass, USA). The use of a cap was elective and based on the endoscopist's choice.

The selection of the diathermy loop was made at the endoscopist's discretion (range size, 10-30 mm) (Supplementary Table 1, available online at www.giejournal.org). All procedures were performed by using an ENDO CUT Q current Effect 2 (Time 1, Interval 6) (ICC 200, VIO 200, VIO300, VIO3; Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany).

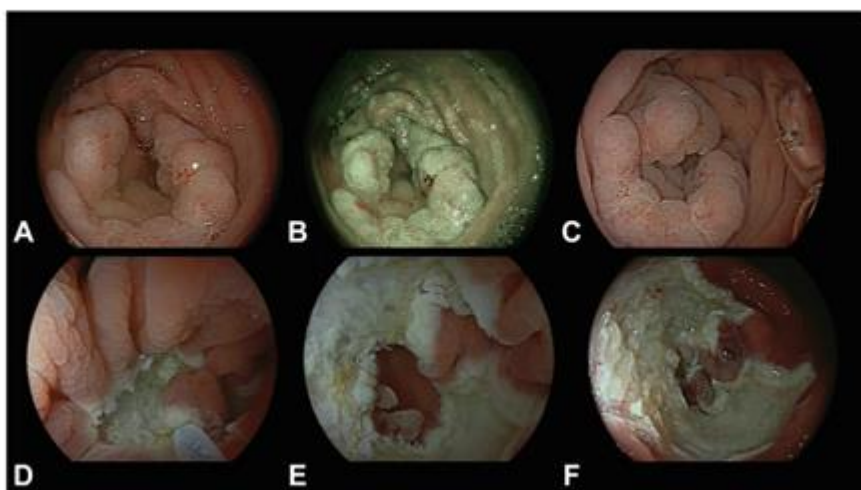


Figure 1. Underwater EMR technique. **A**, Homogeneous granular-laterally spreading tumor with a size of 30 mm located in the cecum close to the appendicular orifice. **B**, Classified as JNET2A (per the Japan NBI Expert Team classification) with a blue-light imaging chromoendoscopy system (Fujifilm VP-7000; FUJIFILM Medical Systems). **C**, Lesion in immersion before attempting "underwater" EMR. **D**, Underwater piecemeal EMR using a 15-mm braided snare. **E**, Scar in immersion. **F**, Scar without water immersion classified as Sydney 0.

Interventions of the study

The UEMR was performed by immersion in water using a pressure pump, according to the original description by Binmoeller et al.¹⁰ Margin marking before resection was not systematically performed, and it was not recorded. The CEMR was performed following the usual lift and cut protocols.²² The injected substance was left at the discretion of the endoscopist. Regarding the resection strategy, the en bloc resection attempt was established as a preference between the 2 techniques. In cases of technical failure or impossibility, a fragmented resection was performed. If the lesion could not be resected with the allocated technique, it was considered a technical failure, and the other technique was applied. All procedures were timed by using the video processor clock.

After completing the resection, the scar margins were examined by using virtual chromoendoscopy to detect and resect residual adenomatous tissue. The endoscopists also evaluated the risk of delayed bleeding and applied prophylactic coagulation of vessels or hemostatic clips at the endoscopist's discretion.

Follow-up

Two consecutive follow-up visits were scheduled: a first follow-up at 6 months and a second follow-up at 18 months after the procedure. Unfortunately, the COVID-19 pandemic altered those intervals in some cases.

The mucosal defects were examined by using white light and virtual chromoendoscopy to detect macroscopic recurrences; they were treated with the allocated treatment in the initial resection (UEMR or CEMR). In cases of no macroscopic evidence of recurrence, random bi-

opsies of the scar were performed systematically to detect microscopic residuals.

Histologic analysis

All the resection specimens were spread in cork, including those piecemeal resected. The specimens were cut into 2-mm slices for standard hematoxylin and eosin staining. Deep invasion was assessed according to the Japanese micrometric criteria.^{23,24} All of the pieces were retrieved in the case of piecemeal resection.

Outcomes

The primary objective of the current study was the lesion recurrence rate, defined as the presence of polyp tissue, either at the macroscopic or microscopic level, at the same site as the original lesion, in at least one follow-up colonoscopy.

Secondary outcomes included the technical success rate, en bloc resection rate, R0 resection rate, lesion size, procedure time, and incidence of AEs. The R0 resection rate was defined as ≥ 1 mm free of adenomatous tissue in the lateral and vertical margins. Moreover, we defined "successful EMR" when either R0 resection or piecemeal resection without recurrence during the follow-up was achieved. The procedure time was defined as starting at the time of the marking of the lesion perimeter (UEMR) or at the time of the first submucosal injection (CEMR).

Regarding the safety of the procedures, we considered the rate of the 3 main AEs: delayed bleeding (any bleeding that occurs up to 30 days after the procedure and that results in an unplanned visit to an emergency department, hospitalization, or reintervention), perforation, and hospital admission.

Moreover, other important AEs, such as intraprocedural bleeding (defined as bleeding after a resection lasting for more than 30 seconds and need for endoscopic intervention), post-polypectomy syndrome, fever, blood transfusion, and abdominal pain, were also evaluated.

Finally, the endoscopists' subjective perception of the difficulty when performing the procedure (easy, intermediate, and difficult) was also registered.

Data collection

An investigator registered the baseline variables from the medical records. The variables related to the lesion characteristics were collected at the time of the endoscopic resection or at follow-up. Histologic variables were obtained from pathology reports. Research Electronic Data Capture (REDCap) was used to record and manage all data from the 11 hospitals. All authors had access to the study data and reviewed and approved the final manuscript.

Statistical analysis

The sample size ($n = 102$) was estimated to show the superiority of UEMR versus CEMR. The expected frequencies were calculated conservatively based on the data of Schenck et al,²⁵ which showed recurrence rates of 28% and 7% for CEMR and UEMR, respectively (absolute risk difference, 21%). However, we considered that these data were severely limited by the single endoscopist design; a new sample size of 356 was therefore calculated to detect a statistically significant minimum difference of 15% in the 1-year recurrence rate in a bilateral test, assuming a recurrence rate of 30% in the CEMR group, an alpha risk of 5%, a statistical power of 90%, and a maximum loss to follow-up of 10%. Finally, we decided to stop recruitment in February 2020, due to the start of the COVID-19 pandemic, and the study included 317 lesions.

The intention-to-treat (ITT) analysis included all randomized patients, and the per-protocol (PP) analysis included only the patients who actually received the allocated treatment.

The characteristics of the sample were described by using descriptive statistics. Comparisons between the groups were assessed by using Student *t* tests or analysis of variance for continuous variables and with the χ^2 test or Fisher exact test for categorical variables.

The efficacy of each treatment was calculated as the recurrence, en bloc resection, and R0 resection rates with 95% confidence intervals (CIs); the "successful EMR" rate was also measured. The safety of each treatment was determined as the risk of AEs. The absolute risk differences between both treatments were calculated, and univariate logistic regression models were used to estimate the crude odds ratios.

Statistical analysis was performed by using SPSS version 24.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) and R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org/>).

RESULTS

From February 2018 to February 2020, a total of 350 lesions were initially included, but 6 were excluded for violation of the protocol due to a size less than 2 cm, and 33 lesions were excluded for being recurrent lesions. Thus, a total of 311 lesions from 298 patients randomized to treatment were included; from these, 149 lesions were allocated to UEMR and 162 to CEMR. In the UEMR group, 8 patients did not receive the allocated intervention because of technical failure ($n = 5$), inadequate bowel preparation ($n = 2$), and dysfunction of the water pump ($n = 1$); these patients were managed with CEMR. In the CEMR group, 15 patients did not receive the allocated intervention due to nonlifting signs; the reason for nonlifting was not recorded, and all 15 patients were managed with UEMR (Fig. 2).

There were no baseline differences between the intervention groups (mean $\pm$ standard deviation [SD] patient age, 67.4 ± 10.2 years); 61.4% were male. The median polyp size was 30 mm (25–40 mm), and 47% were located proximal to the splenic flexure. Moreover, 47% of the lesions were classified as Paris 0-IIa, with 86% classified as adenomas (Table 1).

Follow-up

In the UEMR group, 12 patients were lost to follow-up: 5 patients died for reasons not related to procedures, 4 patients were referred for surgery, 2 patients refused follow-up, and 1 patient exited the trial due to other causes. In the CEMR group, 17 patients were lost to follow-up: 4 patients died for reasons not related to procedures, 6 patients were referred for surgery, 2 patients refused follow-up, and 5 patients exited the trial due to other causes. A total of 282 resections (90.7% of lesions) had at least 1 follow-up colonoscopy (137 UEMR and 145 CEMR), with a median time to the first follow-up of 6 (4.4–8.2) months for UEMR and 6 (4.5–7.4) months for CEMR. The median time for the second follow-up was 15.4 (12.4–18.2) months for UEMR and 16.3 (13.5–18.7) months for CEMR. Thus, 282 (90.7%) of 311 patients had 1 follow-up and 146 (46.9%) of 311 patients completed the 2 follow-up evaluations (Supplementary Table 2, available online at www.giejournal.org).

The ITT analysis included 137 lesions in the UEMR group and 145 lesions in the CEMR group. PP analysis included only those patients who received the allocated treatment; 129 and 131 lesions in the UEMR and CEMR groups, respectively, were analyzed.

Primary outcome

There were no important differences in the recurrence rate risk between the resection techniques in the ITT analysis (9.5% UEMR vs 11.7% CEMR; absolute risk difference, -2.2% ; 95% CI, -9.4 to 4.9) and PP analysis (7% UEMR vs 13%

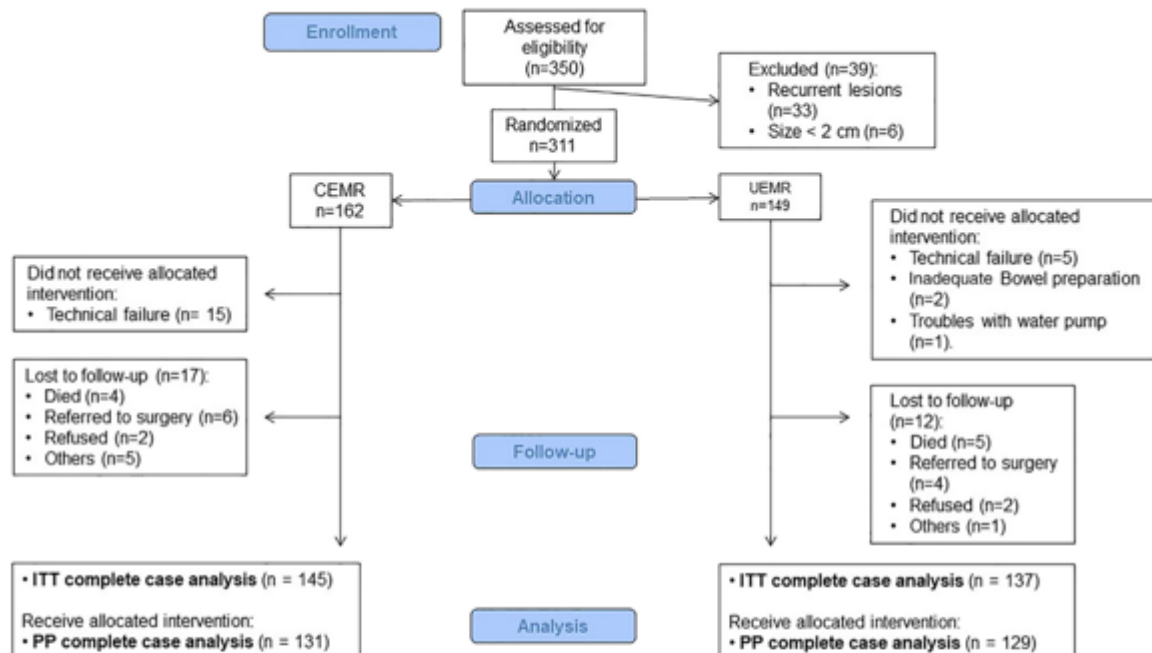


Figure 2. Diagram of the patient flow through the study. A total of 311 lesions were included: 162 in conventional EMR (CEMR) and 149 in "underwater" EMR (UEMR). For the follow-up per-protocol (PP) analysis, only 147 lesions in CEMR and 141 lesions in UEMR were studied. *ITT*, Intention-to-treat.

CEMR; absolute risk difference, -6%; 95% CI, -13.2 to 1.2) (Table 2).

Analysis of the recurrence rate according to polyp size revealed that UEMR was more effective for polyp sizes of 20 to 30 mm: ITT analysis, 3.4% UEMR vs 13.1% CEMR (absolute risk difference, -9.7%; 95% CI, -19.4 to 0); and PP analysis, 3.4% UEMR vs 14.8% CEMR (absolute risk difference, -11.4% (95% CI, -21.9% to -0.8%). We did not find differences for ≥ 30 mm polyps (Table 3).

Secondary outcomes

Technical success. Both techniques presented similar en bloc and R0 resection rates in both the ITT and PP analyses. However, according to the PP analysis, the results of the "successful EMR" (when either R0 resection or piecemeal resection without recurrence during the follow-up was achieved) show an advantage of UEMR with respect to CEMR (87.1% UEMR vs 77.3% CEMR; absolute risk difference, -9.8%; 95% CI, -18.8 to -0.8) (Table 2).

Analysis of technical success according to the polyp size revealed that the en bloc and R0 resection rates of polyps less than 30 mm improved in the UEMR group in both the ITT and the PP analysis. The results of the PP analysis for the "successful EMR" also show an advantage of UEMR with respect to CEMR (88.1% UEMR vs 73.7% CEMR; absolute risk difference, 14.5%; 95% CI, 4.28 to 28.5). However, there were no relevant differences for larger polyps in either of these variables (Table 3).

Regarding the time invested in performing the technique, UEMR was significantly faster than CEMR (14 ± 24 minutes vs 23 ± 35.8 minutes, $P = .001$). In addition, according to the difficulty of the procedure observed by the participating endoscopists, UEMR was significantly easier (Supplementary Table 3, available online at www.giejournal.org).

Adverse events. There were no differences in any AE rate risk. Regarding the rate of bleeding, there were no differences between the 2 groups in delayed bleeding or intraprocedural bleeding. Conversely, the perforation rate was similar between both treatments, with 4 perforations (2.7%) in the UEMR group and 5 perforations (3.1%) in the CEMR group. All these AEs could be managed by endoscopic treatments (Table 4).

Finally, in terms of measures to prevent delayed bleeding, clip placement was more frequent in the CEMR group, whereas no differences were observed in the other measures (Supplementary Table 4, available online at www.giejournal.org).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first multicenter RCT comparing the efficacy and safety of UEMR and CEMR in LNPLs. There were no differences in the overall recurrence rate (9.5% UEMR vs 11.7% CEMR).

TABLE 1. Patient and polyp characteristics

Variable	Total no.	Categories	CEMR	UEMR	P value
Patient characteristics					
Total no.			153 (51.3)	145 (48.7)	
Age	298	Mean ± SD	67.2 ± 9.8	67.5 ± 10.4	.778
Gender	298	Male	96 (62.7)	87 (60.0)	.713
		Female	57 (37.3)	58 (40.0)	
ASA	298	I-II	104 (68.0)	101 (69.7)	.851
		III-IV	49 (32.0)	44 (30.3)	
Anticoagulants	298	No. (%)	133 (86.9)	122 (84.1)	.139
		Anticoagulants	19 (12.4)	17 (11.7)	
		Antiaggregants	1 (0.7)	6 (4.1)	
Polyp characteristics					
Total No.			162 (52.1)	149 (47.9)	
Size, mm	311	Median (IQR)	30.0 (25.0-38.8)	30.0 (25.0-40.0)	.695
Size category	311	<30 mm	67 (41.4)	61 (40.9)	1.000
		≥30 mm	95 (58.6)	88 (59.1)	
Proximal location (excluding TC)	311	Proximal	75 (46.3)	71 (47.7)	.900
		Distal	87 (53.7)	78 (52.3)	
Proximal location (including TC)	311	Proximal	48 (29.6)	48 (32.2)	.711
		Distal	114 (70.4)	101 (67.8)	
Difficult locations	43	Pectineal line	4 (16.7)	2 (10.5)	.117
		Ileocecal valve	17 (70.8)	10 (52.6)	
		Appendix	1 (4.2)	6 (31.6)	
		Peridiverticular area	2 (8.3)	1 (5.3)	
Paris classification	299	0-Ia	66 (40.7)	74 (49.7)	.240
		0-Ila	80 (49.4)	65 (43.6)	
		0-Ilc	16 (9.9)	10 (6.7)	
LST morphology	281	Non granular	49 (33.8)	42 (30.9)	.694
		Granular	96 (66.2)	94 (69.1)	
JNET classification	261	I	9 (6.7)	13 (10.3)	.199
		Ila	84 (62.2)	85 (67.5)	
		Ilb-III	42 (31.1)	28 (22.2)	
NICE classification	306	I	9 (5.7)	13 (8.8)	.392
		II	150 (94.3)	134 (91.2)	
KUDO classification	255	II	9 (6.9)	14 (11.3)	.121
		III-L	50 (38.2)	45 (36.3)	
		III-S	25 (19.1)	17 (13.7)	
		IV	34 (26.0)	43 (34.7)	
		Vi	13 (9.9)	5 (4.0)	
		Adenoma-LGD	96 (59.3)	75 (50.7)	
Histology	310	HGD	43 (26.5)	38 (25.7)	.305†
		Invasive adenoma	8 (4.9)	9 (6.1)	
		Serrated	12 (7.4)	20 (13.5)	
		HGD-mucosal serrated	3 (1.9)	5 (3.4)	
		Invasive serrated	0 (0.0)	1 (0.7)	
Submucosal invasion	311	No	145 (90.1)	121 (82.9)	.196
(continued on the next page)					

(continued on the next page)

TABLE 1. Continued

Variable	Total no.	Categories	CEMR	UEMR	P value
		HGD	8 (5.0)	15 (10.3)	
		Superficial invasion	5 (3.1)	4 (2.7)	
		Deep invasion	3 (1.9)	6 (4.1)	

Values are no. (%) unless otherwise indicated.

CEMR, Conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "underwater" EMR; SD, standard deviation; ASA, American Society of Anesthesiologists; IQR, interquartile range; TC, transverse colon; LST, laterally spreading tumors; JNET, Japan NBI Expert Team; NICE, Narrow-band imaging International Colorectal Endoscopic; LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia.

†Fisher exact test.

However, considering a polyp size between 20 and 30 mm, the recurrence rate was clinically and relevantly lower for UEMR (3.4% UEMR vs 13.1% CEMR). The technical success of R0 resection replicated these results, with significant differences favoring UEMR but only for polyps between 20 and 30 mm. Overall, UEMR was faster and easier to perform than CEMR. Importantly, both techniques were equally safe.

Currently, CEMR is the treatment of choice for the resection of large colorectal polyps without suspected submucosal invasion.²² The main limitation is a low en bloc resection rate, which impairs the histologic assessment, implies a high recurrence rate, and conditions the need for 2 follow-up colonoscopies within 18 months. UEMR is a variant of traditional conventional endoscopic resection, in which the submucosal injection is replaced by the immersion of the lesion in water. There is promising evidence of better efficacy of UEMR.¹⁴ However, to date, there is limited information on the recurrence rate comparing UEMR and CEMR in LNPCLs. A large study including 462 polyps found no differences in the incomplete resection rates between UEMR and CEMR. Nevertheless, only 32 polyps were ≥ 20 mm, and no solid conclusions may be induced from this small sample.²⁶ An RCT, including intermediate-size (10–20 mm) sessile colorectal lesions, reported a higher R0 resection rate with UEMR compared with CEMR (69% vs 50%). In a subanalysis, UEMR performed even better for polyps ≥ 15 mm (odds ratio, 2.9; 95% CI, 1.3–6.2). There was also an overall higher proportion of en bloc resection (89% vs 75%), without increasing AEs or procedure time. Unfortunately, the study design did not include the recurrence rate.¹⁹ In our opinion, the recurrence rate, requiring a follow-up colonoscopy, is the best index of efficacy for endoscopic resection.

Another large RCT including polyps more than 15 mm reported a trend toward a lower recurrence rate after UEMR (8.5%) versus CEMR (16.5%), with a significantly higher rate of en bloc resection achieved by UEMR versus CEMR, a shorter procedure time, and no differences in side effects.²⁷

A recent meta-analysis has shown a benefit in the recurrence rate and en bloc resection rate for UEMR compared

with CEMR.¹⁴ This benefit was even greater for large polyps (≥ 20 mm). Five other meta-analyses have also shown an overall superior en bloc resection rate for UEMR compared with CEMR.^{17,18,28–30} However, those meta-analyses are based on few RCTs and prospective observational studies, with different designs, including polyps of different sizes (mainly smaller than 20 mm), which limit the quality of the evidence.

The results of our work contradict those detected in previous meta-analyses, in which UEMR is given clear superiority with respect to the traditional technique. A type II error due to small sample size is possible. However, we detected a small difference favoring UEMR with a 95% CI that clearly showed no benefit (–2.2%; 95% CI, –9.4 to 4.9). It is probable that even with a larger sample, the magnitude of the effect would be small (impairing the clinical relevance) or nonexistent. Interestingly, and in line with our data, a recent study (which was the first RCT focused on this clinical question) found no overall differences in the recurrence rate between UEMR and CEMR for large (≥ 20 mm) polyps (15.1% versus 24.6%, respectively).¹² It is important to note that the RCT by Nagl et al¹² was a single-center trial in which the rates of recurrence were higher than in our series and previous literature, especially for CEMR (15.1% in the UEMR group and 24.6% in the CEMR group). Strikingly, the study of Nagl et al showed no benefit of UEMR for polyp sizes between 20 and 30 mm (19.6% vs 18.9%). This study reported a benefit of UEMR compared with CEMR regarding very large lesions (30–40 mm; 42.9% vs 6.3%), but the median lesion size was 30 mm for the CEMR group and 25 mm for the UEMR group and included only 16 (CEMR) and 20 (UEMR) lesions larger than 30 mm. Moreover, only 2 endoscopists were involved in the UEMR group. In contrast, in our RCT, we reported a lower recurrence rate for UEMR than CEMR for 20- to 30-mm polyps (3.4% vs 13.1%), but no benefit of UEMR was found for 30- to 40-mm polyps (10.7% vs 13.9%). This is consistent with the hypothesis that the larger the size of the polyp, the greater the difficulty of UEMR in achieving en bloc resection and R0 resection.

Importantly, our RCT was multicenter, with 15 researchers included in the study. All of them were accredited for their

TABLE 2. Primary and secondary outcomes regarding the efficacy of the technique

Outcome	Analysis	Resection	no.	Missing	No. of events	% Events	OR (95% CI)	ARD (95% CI)	P value
Primary outcome									
Recurrence	ITT	CEMR	145	0	17	11.7			
		UEMR	137	0	13	9.5	.79 (.37 to 1.69)	−2.2 (−9.4 to 4.9)	.542
	PP	CEMR	131	0	17	13.0			
		UEMR	129	0	9	7.0	.50 (.22 to 1.17)	−6 (−13.2 to 1.2)	.104
Secondary outcomes									
En bloc	ITT	CEMR	162	0	46	28.4			
		UEMR	149	0	47	31.5	1.16 (.71 to 1.89)	3.1 (−7 to 13.3)	.545
	PP	CEMR	147	0	42	28.6			
		UEMR	141	0	47	33.3	1.25 (.76 to 2.06)	4.8 (−5.9 to 15.4)	.382
R0	ITT	CEMR	162	0	39	24.1			
		UEMR	149	0	41	27.5	1.20 (.72 to 1.99)	3.4 (−6.3 to 13.2)	.488
	PP	CEMR	147	0	36	24.5			
		UEMR	141	0	41	29.1	1.26 (.75 to 2.13)	4.6 (−5.6 to 14.8)	.379
Successful EMR	ITT	CEMR	155	7	122	78.7			
		UEMR	140	9	119	85.0	1.53 (.84 to 2.80)	6.3 (−2.5 to 15)	.159
	PP	CEMR	141	6	109	77.3			
		UEMR	132	9	115	87.1	1.99 (1.04 to 3.78)	9.8 (.8 to 18.8)	.032*

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; ARD, absolute risk difference; ITT, intention-to-treat; CEMR, conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "underwater" EMR; PP, per-protocol.

*Significant ($P < .05$).

experience in resection techniques. Before the inclusion period, they also certified the performance of at least 10 UEMR procedures. In addition, the involved endoscopists received theoretical training for UEMR through a video tutorial before the start of the study. This action can justify the good results in terms of en bloc resection and recurrence with both techniques. The researchers reported the perceived ease of performing the procedures, with a decrease in the procedure time close to 10 minutes (23 vs 14 minutes, $P < .001$), a fact that is reproduced in all the studies that discuss the UEMR technique.¹⁴ Furthermore, the endoscopists perceived that UEMR was easier (46.3% UEMR vs 32.1% CEMR, $P = .034$). This finding can be considered an important advantage of this technique compared with the traditional method, especially in lesions with compromised approaches, which represent approximately 15% of the lesions in our sample.

In addition to the multicentric nature of our work, which maximizes the generalization of the results, and the selection of the recurrence rate as the main outcome, another strength was the randomized design. It allows an unbiased comparison between the techniques and the focus on nonpedunculated polyps larger than 2 cm, stating the need for an alternative to CEMR in this setting.

We recognize several limitations to the current study. We did not analyze whether there was a learning curve

for UEMR. Moreover, the previous experience that was required to participate in this trial was not recorded, but it was less demanding for UEMR (≥ 10 procedures) than for CEMR (≥ 300 procedures); however, as previously commented, UEMR was reportedly easier to perform than CEMR. Although the sample size was not reached due to the COVID-19 pandemic, the number of patients recruited was 3 times higher than initially estimated based on the available literature when the study was designed.²⁵ Some technical variables such as the use of a distal cap or the size of the snare were left to the endoscopist's discretion and may have introduced heterogeneity. A potential limitation of the study is that margin ablation for fragmented resection was not current practice during the study period, and it could modify the recurrence rate. The study design did not include a central pathology evaluation, nor an audit of different study centers. However, all the pathology departments were certified. Another limitation is the homogeneous ethnic population of a single-country study. Finally, some follow-up colonoscopies were missed or changed due to the COVID-19 pandemic.

In conclusion, UEMR is equally effective and safe as CEMR but faster and easier to perform, making it a valid alternative to CEMR. UEMR could be considered the first option of treatment for lesions between 20 and 30 mm due to its higher en bloc and R0 resection rates.

TABLE 3. Primary and secondary outcomes regarding the efficacy of the technique adjusted for polyp size

Outcome	Analysis	Resection	No.	Missing	No. of events	% Events	OR (95% CI)	ARD (95% CI)	P value
Polyp size: <30 mm									
Primary outcome									
Recurrence	ITT	CEMR	61	0	8	13.1			
		UEMR	58	0	2	3.4	.24 (.05 to 1.17)	−9.7 (−19.4 to 0)	.051
	PP	CEMR	54	0	8	14.8			
		UEMR	58	0	2	3.4	.21 (.04 to 1.01)	−11.4 (−21.9 to −.8)	.035*
Secondary outcomes									
En bloc	ITT	CEMR	67	0	27	40.3			
		UEMR	61	0	36	59.0	2.13 (1.05 to 4.32)	18.7 (1.7 to 35.8)	.031*
	PP	CEMR	60	0	24	40.0			
		UEMR	61	0	36	59.0	2.16 (1.05 to 4.46)	19 (1.5 to 36.5)	.033*
R0	ITT	CEMR	67	0	21	31.3			
		UEMR	61	0	31	50.8	2.26 (1.10 to 4.65)	19.5 (2.7 to 36.2)	.023*
	PP	CEMR	60	0	19	31.7			
		UEMR	61	0	31	50.8	2.23 (1.06 to 4.67)	19.2 (2 to 36.4)	.029*
Successful EMR	ITT	CEMR	64	3	48	75.0			
		UEMR	59	2	52	88.1	2.48 (.94 to 6.54)	13.1 (−.3 to 26.6)	.055
	PP	CEMR	57	3	42	73.7			
		UEMR	59	2	52	88.1	2.65 (.99 to 7.10)	14.5 (.4 to 28.5)	.045*
Polyp size: ≥30 mm									
Primary outcome									
Recurrence	ITT	CEMR	84	0	9	10.7			
		UEMR	79	0	11	13.9	1.35 (.53 to 3.45)	3.2 (−6.9 to 13.3)	.533
	PP	CEMR	77	0	9	11.7			
		UEMR	71	0	7	9.9	.83 (.29 to 2.35)	−1.8 (−11.8 to 8.1)	.719
Secondary outcomes									
En bloc	ITT	CEMR	95	0	19	20.0			
		UEMR	88	0	11	12.5	.57 (.25 to 1.28)	−7.5 (−18.1 to 3.1)	.166
	PP	CEMR	87	0	18	20.7			
		UEMR	80	0	11	13.8	.61 (.27 to 1.39)	−6.9 (−18.3 to 4.4)	.232
R0	ITT	CEMR	95	0	18	18.9			
		UEMR	88	0	10	11.4	.55 (.24 to 1.26)	−7.6 (−17.9 to 2.7)	.149
	PP	CEMR	87	0	17	19.5			
		UEMR	80	0	10	12.5	.59 (.25 to 1.37)	−7 (−18.1 to 4)	.211
Successful EMR	ITT	CEMR	91	4	74	81.3			
		UEMR	81	7	67	82.7	1.10 (.50 to 2.40)	1.4 (−10.1 to 12.9)	.812
	PP	CEMR	84	3	67	79.8			
		UEMR	73	7	63	86.3	1.60 (.68 to 3.75)	6.5 (−5.1 to 18.2)	.272

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; ARD, absolute risk difference; ITT, intention-to-treat; CEMR, conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "underwater" mucosal endoscopic resection; PP, per-protocol.

*Significant ($P < .05$).

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the Spanish Society of Digestive Endoscopy and the members of the GSEED-RE for their

continued, anonymous, and tireless collaboration within this working group and the Navarrabiomed–Miguel Servet Foundation for the technical management of the project and their statistical support.

TABLE 4. Adverse events

Variable	Total no.	Levels	CEMR	UEMR	P value
Bleeding	311 (100.0)	No	124 (76.5)	118 (79.2)	.490
		Delayed bleeding	13 (8.0)	7 (4.7)	
		Immediate bleeding	25 (15.4)	24 (16.1)	
Blood transfusion	292 (93.9)	No	155 (98.7)	133 (98.5)	1.000*
		Yes	2 (1.3)	2 (1.5)	
Perforation	311 (100.0)	No	157 (96.9)	145 (97.3)	1.000*
		Yes, with endoscopic resolution	5 (3.1)	4 (2.7)	
PPS	305 (98.1)	No	157 (98.1)	143 (98.6)	1.000*
		Yes	3 (1.9)	2 (1.4)	
Fever	311 (100.0)	No	160 (98.8)	146 (98.0)	.673*
		Yes	2 (1.2)	3 (2.0)	
Abdominal pain	302 (97.1)	No	157 (98.1)	140 (98.6)	1.000*
		Yes	3 (1.9)	2 (1.4)	
Admission	311 (100.0)	No	147 (90.7)	138 (92.6)	.695
		Yes	15 (9.3)	11 (7.4)	
Days	26 (100.0)	Median (IQR)	3.0 (2.5 to 4.5)	3.0 (2.0 to 5.5)	.831
Death related to procedure	311 (100.0)	No	0 (0.0)	0 (0.0)	
		Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	

Values are no. (%).

CEMR, Conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "underwater" EMR; PPS, postpolypectomy syndrome; IQR, interquartile range.

*Fisher exact test.

English editing and manuscript formatting were performed by American Journal Experts, LLC (www.aje.com).

REFERENCES

- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.
- Shaukat A, Shyne M, Mandel JS, et al. Colonoscopy with polypectomy reduces long-term incidence of colorectal cancer in both men and women: extended results from the Minnesota Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology* 2021;160:1397-9.e3.
- Pohl H, Anderson JC, Aguilera-Fish A, et al. Recurrence of colorectal neoplastic polyps after incomplete resection. *Ann Intern Med* 2021;174:1377-84.
- Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:270-97.
- Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015;64:57-65.
- Hassan C, Repici A, Sharma P, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2016;65:806-20.
- Tate DJ, Sidhu M, Bar-Yishay I, et al. Impact of en bloc resection on long-term outcomes after endoscopic mucosal resection: a matched cohort study. *Gastrointest Endosc* 2020;91:1155-11563.e1.
- De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;104:138-55.
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:829-54.
- Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, et al. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012;75:1086-91.
- Pellise M, Rodríguez-Sánchez J. Testing polyp resection techniques: are we asking the clinically relevant questions? *Gastrointest Endosc* 2021;94:483-5.
- Nagl S, Ebigo A, Goelder SK, et al. Underwater vs conventional endoscopic mucosal resection of large sessile or flat colorectal polyps: a prospective randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2021;161:1460-14674.e1.
- Bhogal N, Mohan B, Chandan S, et al. Efficacy and safety of underwater endoscopic mucosal resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020;33:379-84.
- Chandan S, Khan SR, Kumar A, et al. Efficacy and histologic accuracy of underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for large (>20 mm) colorectal polyps: a comparative review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021;94:471-82.e9.
- Garg R, Singh A, Mohan BP, et al. Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E1884-94.
- Kamal F, Khan MA, Lee-Smith W, et al. Underwater vs conventional endoscopic mucosal resection in the management of colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E1264-72.
- Li DF, Lai MG, Yang MF, et al. The efficacy and safety of underwater endoscopic mucosal resection for ≥10-mm colorectal polyps: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2021;53:636-46.
- Liu Y, Shi M, Ren J, et al. Effectiveness of underwater endoscopic mucosal resection versus conventional endoscopic mucosal resection

- for 10 to 20 mm colorectal polyps: a protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23041.
19. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, et al. Comparison of underwater vs conventional endoscopic mucosal resection of intermediate-size colorectal polyps. *Gastroenterology* 2019;157:451-61.e2.
 20. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58(Suppl 6):S3-43.
 21. Oakland K, Chadwick G, East JE, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2019;68:776-89.
 22. Bourke MJ, Bhandari P. How I remove polyps larger than 20 mm. *Endoscopy* 2019;51:1151-4.
 23. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015;20:207-39.
 24. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020;25:1-42.
 25. Schenck RJ, Jahann DA, Patrie JT, et al. Underwater endoscopic mucosal resection is associated with fewer recurrences and earlier curative resections compared to conventional endoscopic mucosal resection for large colorectal polyps. *Surg Endosc* 2017;31:4174-83.
 26. Yen AW, Leung JW, Wilson MD, et al. Underwater versus conventional endoscopic resection of nondiminutive nonpedunculated colorectal lesions: a prospective randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2020;91:643-54.e2.
 27. Hamerski C, Samarasekera J, Lee DP, et al. 125 Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for the treatment of colorectal laterally spreading tumors: results from an international, multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S75.
 28. Spadaccini M, Fuccio L, Lamonaca L, et al. Underwater EMR for colorectal lesions: a systematic review with meta-analysis (with video). *Gastrointest Endosc* 2019;89:1109-16.e4.
 29. Li P, Ma B, Gong S, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for colorectal lesions: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2021;35:3003-13.
 30. Tziatzios G, Gkolfakis P, Triantafyllou K, et al. Higher rate of en bloc resection with underwater than conventional endoscopic mucosal resection: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2021;53:958-64.

Abbreviations: AE, adverse event; CEMR, conventional EMR; CI, confidence interval; ITT, intention-to-treat; LNPL, large nonpedunculated colorectal lesion; PP, per-protocol; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation; UEMR, "underwater" EMR.

DISCLOSURE: The following authors disclosed financial relationships: M. Pellisé: Board member of the SEED and chair of the Equity and Diversity working group of European Society of Endoscopy; editor of the *Endoscopy* journal (2015-2021); consultant/speaker for FUJIFILM Europe; and symposium support from Olympus Europe. H. Uchima: Consultant with Ambu and Lumendi; and speaker for ERBE Spain. L. Hernández: Vice-president of the Spanish Gastroenterology Association AEG (unpaid relationship starting in March 2022). A. Herreros-de-Tejada: Consulting fees and/or honoraria for lectures from Ambu Co., Olympus Co., and Creo Medical. A. Álvarez Delgado: Consulting fees from Olympus Iberia, S.A.U., and Norgine; and honoraria for lectures from SEED. R. Carreño: Speaker for Viatrix; honoraria from Boston Scientific; support for meeting attendance from Casen Recordati. J. Santiago: Consulting fees from Olympus; and

speaker for Creo Medical. All other authors disclosed no financial relationship. The project obtained a grant from SEED. Eduardo Albéniz has an Intensification Grant from the "La Caixa/Caja Navarra" Foundation (ID 100010434; Project PR15/11100006).



Use your mobile device to scan this QR code and watch the author interview. Download a free QR code scanner by searching "QR Scanner" in your mobile device's app store.

Copyright © 2023 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy 0016-5107/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.12.013>

Received October 26, 2022. Accepted December 17, 2022.

Current affiliations: Endoscopy Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, Madrid, Spain (1), Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, Spain (2), Department of Digestive Diseases, Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain (3), Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain (4), Cruces University Hospital Endoscopy Unit Barakaldo, Basque Country, Spain (5), Endoscopy Unit, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain (6), Endoscopy Unit, Department of Gastroenterology & Hepatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain (7), Gastroenterology Department, Research Institute Segovia de Arana, Puerta de Hierro University Hospital, Autonomous University of Madrid, Madrid, Spain (8), Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, "i+12 Research Institute," Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain (9), Gastroenterology Department, Endoscopy Unit, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain (10), Department of Gastroenterology, Hospital San Pedro, Logroño, Spain (11), Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos, Spain (12), Hospital Manacor and Hospital Parque Llevant, Palma de Mallorca, Spain (13), Digestive Diseases, Virgen Macarena University Hospital, Sevilla, Spain (14), Endoscopy Unit, Department of Gastroenterology and Hepatology, "Virgen de Las Nieves" University Hospital, Granada, Spain (15), Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Spain (16), Department of Gastroenterology, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain (17), Gastroenterologist Department, Salamanca University Hospital, Salamanca, Spain (18), and Methodology Unit, Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdISNA, Pamplona, Spain (19), Gastrointestinal Endoscopy Research Unit, Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdISNA, Pamplona, Spain (20), and Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Navarra (HUN), Navarrabiomed, Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdISNA, Pamplona, Spain (21).

Reprint requests: Joaquín Rodríguez Sánchez, MD, PhD, Endoscopy Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Av. De Córdoba s/n. 28030, Madrid, Spain. E-mail: joakinrodriguez@gmail.com; or Eduardo Albéniz, MD, PhD, Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitario de Navarra (HUN) Navarrabiomed, Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdISNA, Irúnlarrea 3, 31008, Pamplona, Navarra, Spain. E-mail: edualbeniz@hotmail.com.

MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ARTÍCULO 3

SUPPLEMENTARY TABLE 1. Procedure technical aspects

Variable	Total no.	Levels	CEMR	UEMR	P value
Snare type	310 (99.7)	Braided simple	130 (80.7)	111 (74.5)	.416
		Monofilament	16 (9.9)	20 (13.4)	
		Braided rigid	15 (9.3)	18 (12.1)	
Snare morphology	309 (99.4)	Oval	137 (85.1)	136 (91.9)	.170
		Hexagonal	19 (11.8)	10 (6.8)	
		Semioval	5 (3.1)	2 (1.4)	
Snare size	309 (99.4)	Median (IQR)	22.0 (15.0 to 25.0)	25.0 (15.0 to 27.0)	.092
Injection	299 (96.1)	No	8 (5.0)	124 (89.9)	<.001*
		Yes	153 (95.0)	14 (10.1)	
Dye	300 (96.5)	No	16 (9.9)	126 (90.6)	<.001*
		Yes	145 (90.1)	13 (9.4)	
Epinephrine	302 (97.1)	No	109 (67.7)	135 (95.7)	<.001*
		Yes	52 (32.3)	6 (4.3)	

Values are no. (%).

CEMR, Conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "Underwater" mucosal endoscopic resection; IQR, interquartile range.

*Significant ($P < .05$).

SUPPLEMENTARY TABLE 2. Follow-up summary

Follow-up patients			CEMR	UEMR	Total
Follow-up no.		Without follow-up	17 (10.5)	12 (8.1)	29 (9.3)
		One follow-up visit	69 (42.6)	67 (45.0)	136 (43.7)
		Two follow-up visit	76 (46.9)	70 (47.0)	146 (46.9)
		Total N	162 (52.1)	149 (47.9)	311 (100)
Follow-up times		Total N	CEMR	UEMR	Total
Patients with 1 follow-up visit	136 (43.7)	Follow-up time (mo)	6.5 (4.6 to 8.0)	5.8 (4.4 to 7.7)	6.1 (4.5 to 8.0)
Patients with 2 follow-up visits	146 (46.9)	First follow-up time (mo)	5.6 (4.1 to 6.9)	6.1 (4.2 to 8.2)	6.0 (4.1 to 7.5)
		Second follow-up time (mo)	16.3 (13.5 to 18.7)	15.4 (12.4 to 18.2)	16.1 (13.0 to 18.5)

Follow-up patients are expressed as no. (%); follow-up times are expressed as the median (interquartile range).

CEMR, Conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "underwater" mucosal endoscopic resection.

SUPPLEMENTARY TABLE 3. Procedure success measurements

Variable	Total no. (%)	Levels	CEMR	UEMR	P value
Success of the technique	311 (100.0)	Yes	147 (90.7)	141 (94.6)	.275
		No	15 (9.3)	8 (5.4)	
Procedure time, min	307 (98.7)	Median (IQR)	23.0 (9.2 to 45.0)	14.0 (6.0 to 30.0)	.001**
Difficulty of the procedure	311 (100.0)	Easy	52 (32.1)	69 (46.3)	.034*
		Medium difficulty	65 (40.1)	45 (30.2)	
		Difficult	45 (27.8)	35 (23.5)	

Values are n (%).

CEMR, Conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "underwater" mucosal endoscopic resection; IQR, interquartile range.

*Significant ($P < .05$).

**Extremely significant ($P < .001$).

SUPPLEMENTARY TABLE 4. Prophylactic measures

Prophylactic measure	Total no.	Levels	CEMR (%)	UEMR (%)	P value
Clipping	311 (100.0)	No	96 (59.3)	99 (66.4)	.020*
		Punctual	14 (8.6)	20 (13.4)	
		Partial closure	15 (9.3)	15 (10.1)	
		Complete closure	37 (22.8)	15 (10.1)	
Clip closure	311 (100.0)	No	110 (67.9)	119 (79.9)	.024*
		Yes	52 (32.1)	30 (20.1)	
Complete closure	311 (100.0)	No	125 (77.2)	134 (89.9)	.004‡
		Yes	37 (22.8)	15 (10.1)	
APC	309 (99.4)	No	145 (90.6)	126 (84.6)	.148
		Yes	15 (9.4)	23 (15.4)	
Snare tip coagulation	309 (99.4)	No	88 (55.0)	94 (63.1)	.184
		Yes	72 (45.0)	55 (36.9)	

Values are no. (%).

CEMR, Conventional mucosal endoscopic resection; UEMR, "underwater" mucosal endoscopic resection; APC, argon plasma coagulation.

*Significant ($P < .05$).

‡Very significant ($P < .01$).

Objetivos tratados en el cuarto artículo de la Tesis Doctoral

Evaluar la eficacia y seguridad de la formación de pseudopólipos mediante la aspiración con capuchón endoscópico en medio acuático durante la mucosectomía *underwater* de lesiones colorrectales con componente plano, afectación apendicular o de válvula ileocecal.

- a. Evaluar la tasa de resección completa y en bloque.
- b. Evaluar la necesidad de otros tratamientos adyuvantes para completar la resección durante el mismo procedimiento.
- c. Evaluar el daño de la escara y la tasa de perforaciones intraprocedimiento.
- d. Evaluar la tasa de recurrencias.

11.6. Título del cuarto artículo

Underwater cap-suction pseudopolyp formation for endoscopic mucosal resection: a simple technique for treating flat, appendiceal orifice or ileocecal valve colorectal lesions. Endoscopy 2023; 55: 1045-1050

11.7. Resumen del artículo publicado

Antecedentes y objetivos: La mucosectomía *underwater* con formación de pseudopólipos mediante aspiración con capuchón (CAP-UEMR) se desarrolló como una técnica alternativa para facilitar la resección de lesiones colorrectales planas y de localización compleja, como las del orificio apendicular y la válvula ileocecal. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad y el éxito técnico de esta técnica.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y observacional, evaluando la eficacia y seguridad del CAP-UEMR en dos centros desde septiembre 2020

hasta diciembre de 2021. Se utilizaron datos de una base de datos prospectiva de todos los procedimientos CAP-UEMR consecutivos. La técnica consistió en usar un capuchón en la punta del endoscopio para aplicar succión en medio acuático, formando un pseudopólipo que facilitara la resección con asa.

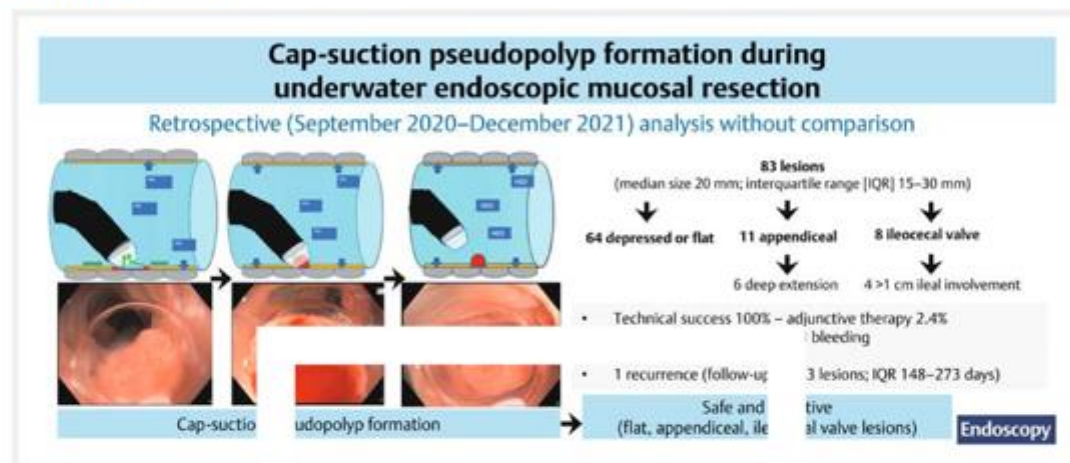
Resultados: Se trataron 83 lesiones (tamaño medio de 20 mm; rango intercuartílico [IQR] 15–30 mm) con CAP-UEMR: 64 lesiones deprimidas o planas (18 previamente manipuladas, 9 con acceso endoscópico difícil), 11 del orificio apendicular y 8 de la válvula ileocecal. El éxito técnico fue del 100%. Hubo siete episodios de hemorragia intraprocedimiento y dos de hemorragia diferido, todos manejados endoscópicamente. No hubo perforaciones ni otras complicaciones. De las 64 lesiones con seguimiento, solo se detectó una recurrencia, tratada endoscópicamente

Conclusión: El CAP-UEMR es una técnica segura y eficaz para la resección de lesiones colorrectales no protruyentes, incluyendo aquellas en el orificio apendicular y la válvula ileocecal. La formación de pseudopólipos mediante succión con capuchón en medio acuático facilita la resección en estas localizaciones complejas, manteniendo un perfil de seguridad adecuado.

Resumen: Este estudio demuestra que la técnica CAP-UEMR es una opción viable para la resección de lesiones colorrectales no protruyentes difíciles de resecar, ofreciendo alta seguridad y eficacia. La técnica muestra un perfil de seguridad aceptable, con bajas tasas de recurrencia y complicaciones.

Underwater cap-suction pseudopolyp formation for endoscopic mucosal resection: a simple technique for treating flat, appendiceal orifice or ileocecal valve colorectal lesions

GRAPHICAL ABSTRACT



Authors

Hugo Uchima^{1,2}, Anna Colán-Hernández¹, Ignacio Espinós², Vicente Moreno¹, Raquel Muñoz-González^{1,2}, Noemí Caballero¹, Meritxell Ferrera¹, Edgar Castillo-Regalado¹, Rocío Temiño², Aina Gual¹, Maria Pellisé³, Rosalva Osinach², Ingrid Marín¹, Juan José Mata², Román Turro², Jorge

Institutions

- 1 Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Spain
- 2 Endoscopy Unit, Teknon Medical Center, Barcelona, Spain
- 3 Gastroenterology, Gastroenterology Department, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

submitted 25.1.2023
accepted after revision 22.6.2023
accepted manuscript online 22.6.2023
published online 25.7.2023

Bibliography

Endoscopy 2023; 55: 1045–1050
DOI 10.1055/a-2115-7797
ISSN 0013-726X
© 2023, Thieme, All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany



Table 1 s

Supplemental material

available under
DOI 10.1055/a-2115-7797



Scan this QR-Code for the author commentary.



Corresponding author

Hugo Uchima, MD, Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet S/N, Badalona, Barcelona 08916, Spain
huchima.germanstrias@gencat.cat

ABSTRACT

Background We aimed to evaluate the safety and technical success of an easy-to-use technique that applies underwater cap suction pseudopolyp formation to facilitate the resection of flat lesions or those at the appendiceal orifice or ileocecal valve.

Methods We retrospectively analyzed a register of consecutive cap suction underwater endoscopic mucosal resection (CAP-UEMR) procedures performed at two centers between September 2020 and December 2021. Procedures were performed using a cone-shaped cap, extending 7 mm from the endoscope tip, to suction the lesion while submerged underwater, followed by underwater snare resection. Our primary end point was technical success, defined as macroscopic complete resection.

Results We treated 83 lesions (median size 20 mm; interquartile range [IQR] 15–30 mm) with CAP-UEMR: 64 de-

pressed or flat lesions (18 previously manipulated, 9 with difficult access), 11 from the appendix, and 8 from the ileocecal valve. Technical success was 100%. There were seven intraprocedural bleedings and two delayed bleedings, all managed endoscopically. No perforations or other complications occurred. Among the 64 lesions with follow-up colonoscopy, only one recurrence was detected, which was treated endoscopically.

Conclusions CAP-UEMR was a safe and effective technique for removing nonpolypoid colorectal lesions, including those arising from the appendiceal orifice or ileocecal valve.

Introduction

Endoscopic resection is the first line of treatment for benign colorectal lesions, even if they are complex [1–3]. Previous manipulations, location at the appendiceal orifice or ileocecal valve, and poor access are associated with incomplete resection or recurrence after endoscopic mucosal resection (EMR) [3–8].

Underwater EMR (UEMR) has emerged as a technique [9] that, by avoiding submucosal injection, might be helpful in situations where excessive submucosal injection could make EMR difficult (e.g. nonlifting, narrow spaces) [10–12]. Endoscopic ultrasound has revealed that mucosa and submucosa “float” and separate from the muscle layer underwater [13].

Cap suction pseudopolyp formation during UEMR (CAP-UEMR) was reported as a successful technique for a flat colonic lesion that could not be removed with UEMR due to snare capture failure [14]. Based on this experience, we hypothesized that CAP-UEMR would lead to more successful resection in flat fibrotic lesions or those located at the appendiceal orifice or ileocecal valve.

Methods

Patients

This was a retrospective observational study evaluating the efficacy and safety of CAP-UEMR for the treatment of complex nonpedunculated colorectal lesions.

Data were obtained from a prospectively collected database of all consecutive CAP-UEMRs performed between September 2020 and December 2021 at two centers. During the study period, CAP-UEMR was attempted for all depressed or flat colorectal lesions and lesions with involvement of the appendiceal orifice or ileocecal valve, of any size, that were referred for endoscopic resection.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Study end points

The primary end point was technical success, defined as macroscopic complete resection of the lesion at index CAP-UEMR, including adjunctive therapy if applied. Secondary end points were bleeding and perforation rates. Intraprocedural bleeding was defined as bleeding that lasted more than 60 seconds or re-

quired endoscopic intervention. Post-procedural bleeding was defined as rectal bleeding occurring within 30 days after the procedure that required unplanned medical attention, as defined in the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline [15]. Early bleeding was defined as within 24 hours, and delayed bleeding was after 24 hours.

Nonlifting sign was defined as absence of lifting when previous submucosal injection was performed.

The Sydney Deep Mural Injury Classification [16] was modified for underwater defect evaluation: type 0, normal defect with translucent connective tissue; type I, muscle layer visible without connective tissue; type II, defect not assessed due to fibrosis, coagulated submucosal fat or tattoo; type III, muscle layer damage (target sign); type IV–V, transmural defect without or with contamination, respectively.

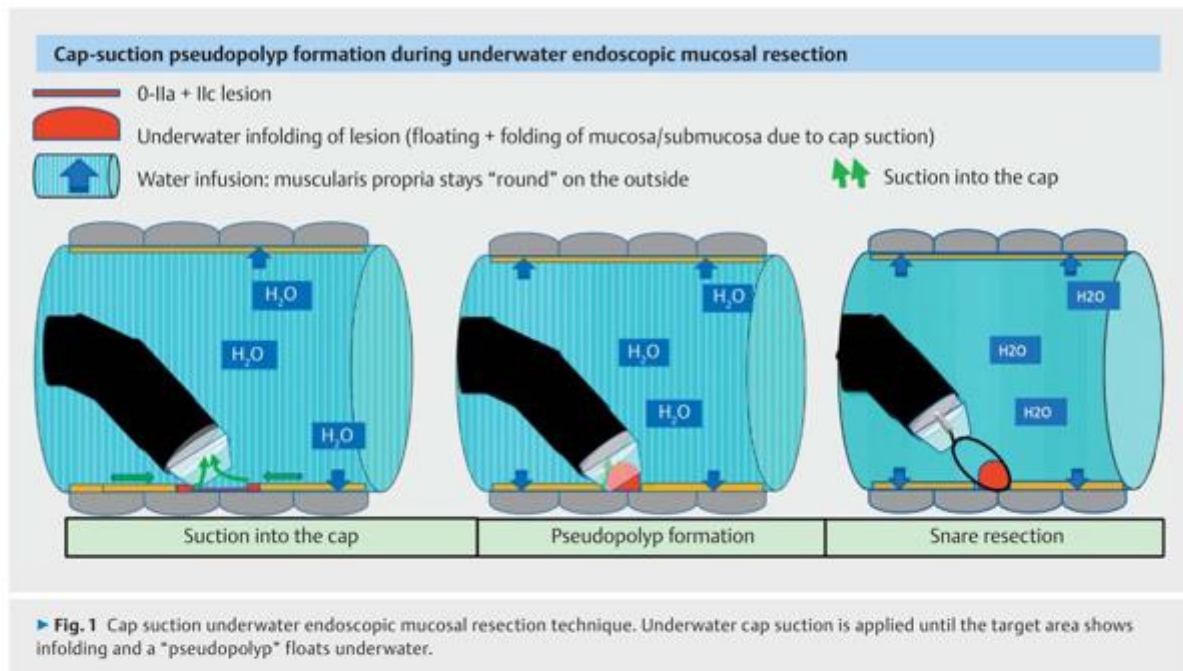
For appendiceal lesions, deep extension was defined as the indistinct visualization of the distal margin before resection.

CAP-UEMR technique

A translucent cone-shaped cap (ST-Hood DH-30CR; Fujifilm, Tokyo, Japan) was mounted onto the tip of the colonoscope, extending 7 mm from the distal end of the colonoscope. The margins of the lesion were marked using the tip of the snare when unclear underwater margins or piecemeal resection was expected. Gas was aspirated from the lumen, including proximal segments when needed, and saline was infused until the lumen was completely filled.

The CAP-UEMR technique (► **Video 1**) consisted of using the cap to apply underwater suction until the target area showed infolding and a “pseudopolyp” floated underwater (► **Fig. 1**, ► **Fig. 2**). When needed, cap suction was applied at different points of the lesion. Once the pseudopolyp was created, the suction was stopped and the snare was placed carefully, and the pseudopolypoid lesion gently tented away from the intestinal wall for transection. Rounded-stiff snares, 15 or 25 mm (Captivator II; Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) were used with Endocut Q effect 2 (VIO 300D; Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Germany) or Pulse Cut Slow effect 2, 40 W (ESG 300; Olympus, Tokyo, Japan).

When en bloc resection was not feasible due to a lesion size that was too big for the snare, underwater suction pseudopolyp formation and snaring was repeated sequentially, taking care not to leave bridges or islands between pieces. If there was re-



sidual tissue that could not be snared, cold-forceps avulsion with adjuvant snare-tip soft coagulation was performed as adjunctive treatment [17]. After piecemeal resections, snare-tip soft coagulation was applied to the borders of the scar. Careful inspection of the mucosal defect was performed to confirm absence of lesion or signs of deep mural injury.

Prophylactic closure of the defect with clips was used when there was a high risk of bleeding (e. g. >20 mm proximal lesions with antithrombotic therapy) or type II–V defect.

Patients were observed for 1–2 hours and then discharged if well.

Endoscopic procedure

Colonoscopy was performed with the patient under sedation, using high-definition single-channel colonoscopes with an auxiliary waterjet (Olympus CF-HQ190L, CF-HQ180L or Fujifilm EC-760R-V/L, EC-760ZP-V/L).

Optical diagnosis was performed to rule out signs of deep submucosal invasion, with narrow-band imaging (NBI) or blue-light imaging with optical zoom when available, applying Paris, NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) or Japan NBI Expert Team (JNET) classifications. If a lesion was classified as JNET type 2B, the pit pattern was evaluated with crystal violet 0.05% to rule out signs of overt deep submucosal invasion.

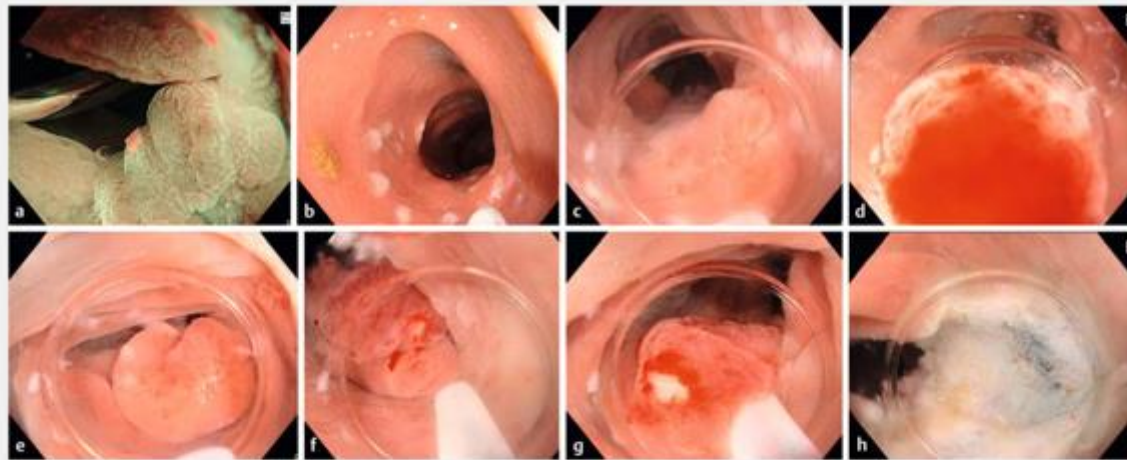
Polyp size was measured using the open snare.

Follow-up

Surveillance colonoscopy was scheduled at 4–6 months if resection was piecemeal and at 12 months if it was en bloc. Any suspected lesion was removed, and normal appearing scars were biopsied when chromoendoscopy was not available.

Statistical analyses

Baseline and procedural characteristics were analyzed using STATA version 14.2 (StataCorp, College Station, Texas, USA). The two independent samples t test was used for continuous variables, and Pearson's chi-squared test was used for categorical variables. All tests were two sided. Categorical variables



► Fig. 2 Steps in the cap suction underwater endoscopic mucosal resection technique. **a** A 12 mm recurrent adenoma located in the sigmoid, referred initially for endoscopic full-thickness resection. **b** Lesion marking. **c** Colonoscope insertion with a cone-shaped cap, gas aspiration, and saline infusion. **c, d** Underwater cap suction is applied to create a pseudopolyp. **e–h** Snare en bloc resection is performed without mural injury. Final histology showed R0 high grade dysplasia, indicating complete removal of the lesion.

were described using count and percentage, and continuous variables were presented using mean and SD, or median and interquartile range (IQR). A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 83 CAP-UERM procedures in 63 patients (mean age 66 years, SD 11.3; 57.1% men) were performed. The median size of lesions was 20 mm (IQR 15–30 mm); 18/83 lesions (21.7%) had been previously manipulated (not including those at the appendiceal orifice or ileocecal valve), and 19/83 (22.9%) were located in the appendiceal orifice or ileocecal valve. Baseline patient and lesion characteristics are presented in ► **Table 1**.

Outcomes

Technical success was 100%. Adjunctive treatment was performed in two cases (2.4%), successfully and without complications. The first case was a 20-mm nongranular 0-IIa+IIc residual lesion with previous nonlifting sign involving the appendix. This patient presented a small recurrence (low grade dysplasia), which was treated endoscopically. The second case was a previously attempted 15-mm nongranular 0-IIa+IIc lesion in the transverse colon. Final histology was low grade dysplasia adenoma with no recurrence on follow-up.

There were seven intraprocedural bleedings (8.4%), which were controlled with snare tip coagulation, and two delayed bleedings (2.4%), which were managed with clipping. Both delayed bleedings occurred in patients on antithrombotic therapy and were located on the ileocecal valve and appendiceal orifice. There were no perforations or deep mural injuries in the defects (i. e. no defect types III, IV, or V).

En bloc resection was performed in 54.2% of procedures and was more frequent in lesions ≤20 mm than in lesions >20 mm (78.4% vs. 15.6%, respectively; *P*<0.001). There were no statistical differences in en bloc resection rate according to indication. There were no cases of appendicitis or post-polypectomy syndrome.

There were no signs of malignancy in any lesion on final histology. Overall, 64 of the 83 lesions were followed up for a median of 197 days (IQR 148–273 days), with one recurrence reported. Outcomes are presented in **Table 1s** in the online-only Supplementary material.

Discussion

This study showed that by applying underwater cap suction in a similar manner to band ligation EMR (but without deploying a rubber band), the target tissue protrudes intraluminally and adopts a polypoid form that floats underwater before snare resection. As suction is stopped once the pseudopolyp is formed, the risk of perforation should be as low as during UERM without cap suction pseudopolyp formation, which, based on our experience, is similar to the complication rate of conventional EMR [10].

We used a cone-shaped cap that extends 7 mm from the distal end of the colonoscope, which, in our experience, seems to have more suction capability than the short straight cap that extends 4 mm from the distal end. Since the study, the authors have performed CAP-UERM with a short-straight cap for one appendiceal lesion, achieving good intraluminal protrusion of the intra-appendiceal component, probably because the appendiceal orifice (and probably ileal canal as well) is more susceptible to aspiration. It should be noted that sometimes colonoscope insertion is more difficult with the distal cap, especially in the narrow sigmoid and flexures, so our recommendation

► **Table 1** Baseline characteristics of patients and lesions.

Patient characteristics	
Total patients, n	63
Age, mean (SD), years	66 (11.3)
Female sex, n (%)	27 (42.9)
Antithrombotic/anticoagulant therapy, n (%)	
▪ None	51 (81.0)
▪ Antiplatelet	9 (14.3)
▪ Anticoagulant	3 (4.8)
Lesion characteristics	
Total lesions, n	83
Polyp size, mean (SD), mm	24.1 (12.7)
Size category, n (%)	
▪ ≤20 mm	51 (61.4)
▪ >20 mm	32 (38.6)
Nonlifting sign, n (%)	14 (16.9)
Previous manipulation, n (%)	
▪ Previous biopsies	19 (22.9)
▪ Previous incomplete resection	14 (16.9)
▪ Recurrence	2 (2.4)
▪ Tattoo extending to the lesion	21 (25.3)
Location, n (%)	
▪ Appendiceal orifice	11 (13.3)
▪ ICV	8 (9.6)
▪ Cecum	17 (20.5)
▪ Right colon	10 (12.0)
▪ Hepatic flexure	16 (19.3)
▪ Transverse	9 (10.8)
▪ Splenic flexure	1 (1.2)
▪ Left colon	1 (1.2)
▪ Sigmoid	6 (7.2)
▪ Rectosigmoid junction	2 (2.4)
▪ Rectum	2 (2.4)
Paris classification, n (%)	
▪ 0-IIa	40 (48.2)
▪ 0-IIa + Is	21 (25.3)
▪ 0-IIa + IIc	22 (26.5)
Flat component lesion (except appendiceal orifice or ICV), n (%)	
▪ Previous manipulation	18 (28.1)
▪ Nongranular 0-IIa or IIc component	14 (21.9)
▪ Unstable position	9 (14.1)

► **Table 1** (Continuation)

Patient characteristics	
Appendiceal orifice lesion, n (%)	n = 11
▪ Previous manipulation	3 (27.3)
▪ Nongranular 0-IIa or IIc component	3 (27.3)
▪ Deep extension into appendiceal orifice	6 (54.5)
ICV lesion, n (%)	n = 8
▪ Previous manipulation	2 (25.0)
▪ Nongranular 0-IIa or IIc component	2 (25.0)
▪ Ileal involvement > 1 cm	4 (50.0)
ICV, ileocecal valve.	

might be to try underwater colonoscopy for smooth insertion. Although the cone-shaped cap may also limit the endoscopic view, its use with underwater suction can be helpful in creating pseudopolyps and assisting in resection when conventional UEMR is unsuccessful.

In a recent randomized controlled trial for nonpedunculated colorectal lesions >20 mm without previous treatment, UEMR was found to be superior to EMR in terms of lower recurrence rates for 20–30 mm lesions [10]. UEMR was also faster and easier, with similar safety and overall effectiveness. Additionally, the avoidance of submucosal injection with UEMR makes it potentially useful for nonlifting lesions or those in narrow spaces where excessive submucosal injection could pose challenges. In our series, 14 lesions had a confirmed nonlifting sign on previous attempts with submucosal injection, and 2 of these lesions (14.3%) required adjunctive therapy. It is important to note that the need for adjunctive therapy in these cases was because a suitable pseudopolyp could not be created, possibly due to the presence of deep submucosal fibrosis preventing separation from the muscular layer. This suggests that in most cases, CAP-UEMR may be sufficient for successful removal of nonlifting lesions. On the other hand, there were no perforations or defect types III–V in our study, and this is probably because we did not apply suction at the time of snaring, only before to create a pseudopolyp that floats underwater.

Involvement of the ileum or both lips of the ileocecal valve has been associated with higher risk of recurrence [7]. In our study, the eight ileocecal valve lesions were treated successfully, including four with deep (>1 cm) ileal involvement, one nongranular pseudodepressed lesion, and one residual adenoma after previous EMR. Although EMR (and probably UEMR) already shows good results in the ileocecal valve [7], underwater cap suction might be helpful in difficult cases by protruding the ileal component toward the cecal lumen, making it accessible for snaring.

EMR and UEMR have also shown good results in appendiceal lesions, where deep extension into the appendix is a factor related to failed resection and indication for surgery [8, 11]. In our study, 6 of 11 appendiceal lesions had deep extension, and were treated successfully with CAP-UEMR without recurrences on follow-up. It seems that underwater cap suction may help

to protrude intra-appendiceal tissue into the cecal lumen for snaring. Additionally, the water pressure can help to maintain the muscularis propria outside the resection plane, reducing the risk of perforation from invagination of the appendiceal wall.

Alternative techniques for treating complex lesions, such as endoscopic full-thickness resection [18] or endoscopic submucosal dissection [19], may be more expensive or time consuming than UEMR. Endoscopic submucosal dissection may be preferable when en bloc resection is necessary and cannot be achieved through snare resection. UEMR is a reversible technique because, by avoiding injection, there is no deformity of the intraluminal working space, and if CAP-UEMR is unsuccessful, endoscopic full-thickness resection or endoscopic submucosal dissection can be performed during the same session. In our practice, many benign lesions referred for endoscopic full-thickness resection have been resected by UEMR, and some lesions referred for endoscopic submucosal dissection (e.g. non-granular pseudodepressed) have been resected by en bloc UEMR, saving both time and costs. Of course, optical diagnosis is crucial in determining the feasibility of endoscopic resection and the need for en bloc resection.

A potential limitation of our study is the possibility of selection bias, as we cannot confirm that all flat, appendiceal or ileocecal valve lesions were treated with CAP-UEMR at both centers during the study period. Moreover, the retrospective design of our study and the incomplete patient follow-up limited our focus to technical success rather than recurrence rates. Additionally, as a noncomparative study, we were unable to compare the efficacy of CAP-UEMR with other techniques such as UEMR alone, standard EMR, or cold snare EMR. Therefore, we suggest that a comparative study may be necessary to determine the precise circumstances in which cap suction is more effective than standard UEMR.

In conclusion, CAP-UEMR appears to be a safe and effective technique for removing nonpolypoid colorectal lesions, including those located at the appendiceal orifice and ileocecal valve.

Competing Interests

H. Uchima is consultant for Lumendi, collaborates with ERBE Spain, Olympus Iberia, and Izasa, and has received congress registration from Casen-Recordati. M. Pellisé has served on clinical advisory boards for Fujifilm Europe and MiWendo; owns share options in MiWendo; has received speaker fees from Casen Recordati, Norgine Iberia, Fujifilm, Medtronic, and Olympus; and has received research funding from Fujifilm, Casen Recordati, Ziuz, and 3-D Matrix. A. Calm, R. Muñoz-González, N. Caballero, M. Rosinach, I. Marín, J. Colán-Hernández, I. Iborra, E. Castillo-Regalado, R. Temiño, A. Mata, R. Turró, J. Espinós, and V. Moreno De Vega declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Buskermolen M, Naber SK, Toes-Zoutendijk E et al. Impact of surgical versus endoscopic management of complex nonmalignant polyps in a colorectal cancer screening program. *Endoscopy* 2022; 54: 871–880
- [2] Lee EY, Bourke MJ. EMR should be the first-line treatment for large laterally spreading colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 326–328
- [3] Moss A, Bourke MJ, Williams SJ et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 1909–1918
- [4] Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R et al. Risk stratification system for evaluation of complex polyps can predict outcomes of endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 960–966
- [5] Moss A, Williams SJ, Hourigan LF et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015; 64: 57–65
- [6] Kim HG, Thosani N, Banerjee S et al. Effect of prior biopsy sampling, tattoo placement, and snare sampling on endoscopic resection of large nonpedunculated colorectal lesions. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 204–213
- [7] Vosko S, Gupta S, Shahidi N et al. Impact of technical innovations in EMR in the treatment of large nonpedunculated polyps involving the ileocecal valve (with video). *Gastrointest Endosc* 2021; 94: 959–968. e952
- [8] Tate DJ, Desomer L, Awadie H et al. EMR of laterally spreading lesions around or involving the appendiceal orifice: technique, risk factors for failure, and outcomes of a tertiary referral cohort (with video). *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 1279–1288. e1272
- [9] Binmoeller KF, Weillert F, Shah J et al. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1086–1091
- [10] Sanchez JR, Alvarez-Gonzalez MA, Pellise M et al. Underwater versus conventional EMR of large nonpedunculated colorectal lesions: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 941–951. e2
- [11] Binmoeller KF, Hamerski CM, Shah JN et al. Underwater EMR of adenomas of the appendiceal orifice (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 638–642
- [12] Kim HG, Thosani N, Banerjee S et al. Underwater endoscopic mucosal resection for recurrences after previous piecemeal resection of colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1094–1102
- [13] Uchima H, Colan-Hernandez J, Binmoeller KF. Peristaltic contractions help snaring during underwater endoscopic mucosal resection of colonic non-granular pseudodepressed laterally spreading tumor. *Dig Endosc* 2021; 33: e74–e76
- [14] Uchima H, Calm A, Colan-Hernandez J et al. Cap-suction underwater endoscopic mucosal resection for en bloc resection of nongranular pseudodepressed colonic lesion: a novel technique when conventional snaring is not possible. *Endoscopy* 2023; 55: E106–E107
- [15] Ferlitsch M, Moss A, Hassan C et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270–297
- [16] Burgess NG, Bassan MS, McLeod D et al. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut* 2017; 66: 1779–1789
- [17] Tate DJ, Bahin FF, Desomer L et al. Cold-forceps avulsion with adjunctive snare-tip soft coagulation (CAST) is an effective and safe strategy for the management of non-lifting large laterally spreading colonic lesions. *Endoscopy* 2018; 50: 52–62
- [18] Schmidt A, Beyna T, Schumacher B et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut* 2018; 67: 1280–1289
- [19] Kobayashi R, Hirasawa K, Ikeda R et al. The feasibility of colorectal endoscopic submucosal dissection for the treatment of residual or recurrent tumor localized in therapeutic scar tissue. *Endosc Int Open* 2017; 5: E1242–E1250

MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ARTÍCULO 4

Supplementary material

Underwater cap-suction pseudopolyp formation for endoscopic mucosal resection, a simple technique for treating flat, appendiceal orifice or ileocecal valve colorectal lesions

Table 1s. Outcomes

Outcomes	Total (n=83)
Technical success, n (%)	83 (100)
En-bloc resection, n (%)	45/83 (54.2)
≤20mm, n (%)	40/51 (78.4)
>20mm, n (%)	5/32 (15.6)
Adjunctive therapy, n (%)	2 (2.4)
DMI Classification, n (%)	
Type 0	53 (63.9)
Type I	0
Type II	30 (36.1)
Type III	0
Type IV or V	0
Clipping closure of the defect, n (%)	56 (67.5)
Complications, n (%)	
Intraprocedural bleeding	7 (8.4)
Delayed bleeding	2 (2.4)
Perforation	0
Surgery for complication or management	0
Final histology, n (%)	
LGD	36 (43.4)
HGD	11 (13.2)
Non-dysplastic SSL	18 (21.7)
Dysplastic SSL	17 (20.5)
Submucosal invasion or advanced carcinoma	0
Inflammatory	1 (1.2)
Lesions with follow-up, n (%)	64 (77.1)
Flat component lesions	46 (71.9)
AO lesions	10 (90.9)
ICV lesions	8 (100)
Days of follow-up (median, IQR)	197 (148-273)
Recurrences, n (%)	1 (1.2)

CAST, Cold-forceps Avulsion with adjuvant Snare-Tip soft coagulation; DMI, Deep Mural Injury; LGD, low-grade dysplasia; HGD, high-grade dysplasia; SSL, sessile serrated lesion, IQR, interquartile range.



DISCUSIÓN

12. Discusión

La evolución de las técnicas endoscópicas en el tratamiento de neoplasias precoces gastrointestinales ha permitido un avance significativo en la práctica clínica, ofreciendo opciones mínimamente invasivas que preservan el órgano afectado y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

La presente tesis doctoral ha investigado la eficacia y seguridad de dos de las técnicas avanzadas de resección endoscópica más utilizadas en la actualidad y que varían en función del órgano donde se localiza la lesión, que son: 1. la DSE para el tratamiento de neoplasias precoces en esófago y estómago; y, 2. la mucosectomía bajo inmersión en agua o *underwater* (UEMR) y una modificación de la misma consistente en la formación de pseudopólipos mediante succión con capuchón durante la UEMR (CAP-UEMR) para el manejo de lesiones colorrectales.

A continuación, se presenta una discusión integrada de los resultados de los estudios, haciendo hincapié en su relevancia clínica, limitaciones, fortalezas y futuras perspectivas de investigación.

Eficacia y seguridad de la disección submucosa para neoplasias precoces esofagogástricas

La DSE esofágica demostró ser eficaz y segura para el tratamiento de neoplasias superficiales del esófago en España en nuestro estudio.

Con respecto a los resultados técnicos, las tasas de éxito técnico y resección en bloque fueron altas (100% y 98% respectivamente), probablemente porque los últimos años se implementaron programas de formación con la realización de cursos especializados en DSE.

Además, desde que se expandió la técnica de tunelización submucosa esofágica, en gran medida gracias al desarrollo de la miotomía endoscópica peroral (292), la DSE esofágica técnicamente ha mostrado ser más sencilla que en otras localizaciones. En un ensayo clínico multicéntrico chino se comparó la eficacia y seguridad de la DSE esofágica por tunelización frente a la técnica convencional en 152 lesiones escamosas esofágicas superficiales observándose que la técnica de tunelización reducía el tiempo de procedimiento en un 34,5% para lesiones que ocupaban más de media circunferencia esofágica, además de asociar menores defectos en la muscular (18,4% vs 38,2%)(293), siendo esto último importante debido a que la pared muscular es más fina y que encuentra rodeada de estructuras mediastínicas, las complicaciones en caso de perforación podrían ser más graves que en otras localizaciones. En nuestra serie en aproximadamente un tercio de los casos se utilizó la técnica de tunelización o algún método de tracción.

Con respecto a la curabilidad, la tasa de resección R0 histológico fue del 77,5% mientras que la tasa de resección curativa fue solo del 64% siendo la mayor parte de resecciones no curativas del grupo de carcinomas escamosos o epidermoides, que presentaron una tasa de resección curativa del 49%, que no estaría en relación con la técnica ya que la tasa de resección en bloque fue del 98%. Estas lesiones pueden ser más difíciles de caracterizar y delimitar, por lo

que pueden presentar con más frecuencia focos de carcinoma avanzado, o afectación de los márgenes laterales debido a la dificultad de delimitar los márgenes, o a intentar preservar la mayor parte de mucosa sin reseca para evitar la estenosis esofágica (asociada a disecciones circunferenciales) lo que podría explicar que esta tasa de curabilidad sea más baja que la recomendada por la ESGE (superar el 75% de resección curativa(148)), aunque son resultados similares a otras series que han evaluado la DSE en el esófago de Barrett (199,213,294) y en el carcinoma escamoso(6).

Una manera de mejorar los resultados del R0 en cuanto a margen profundo libre, podría ser utilizar técnicas de tracción, ya que al exponer mejor la submucosa podría facilitar la disección en el plano más profundo paralelo a la muscular propia, como se ha observado en un estudio retrospectivo americano en el que se compararon los márgenes verticales tras la DSE esofágica observándose mejores resultados cuando se utilizó tracción (137).

La invasión submucosa profunda fue el principal factor asociado a la resección no curativa, y esto va de la mano con la importancia del diagnóstico óptico endoscópico para poder predecir la invasión profunda, y por lo tanto predecir la curabilidad endoscópica de la lesión. Por lo tanto, un paso para mejorar la tasa de curabilidad sería reforzar el entrenamiento en diagnóstico óptico de lesiones esofágicas, de esta manera mejoraríamos la delimitación de las lesiones y podríamos predecir la no curabilidad de la lesión mediante los signos de invasión profunda, aprendiendo a utilizar la clasificación JES, que tienen una sensibilidad y especificidad en torno al 85-90%(18,204) . Por otro lado, también hay que tener en cuenta que la esofagectomía, que es la alternativa quirúrgica, asocia una morbilidad elevada con una mortalidad del 10%(268), por lo que en muchas situaciones los comités multidisciplinares valorarán la resección endoscópica en lesiones sin signos de afectación a distancia que no sean buenos candidatos para la esofagectomía, o como método de estadiaje(193). Es importante recalcar que aproximadamente el 40% de nuestra cohorte presentaba comorbilidad significativa ($ASA \geq III$), por lo que es probable que se optara por la resección endoscópica incluso en

lesiones con riesgo de invasión profunda, lo que explicaría la tasa de curabilidad inferior al 75%.

En cuanto a los factores predictores de resección no curativa, en el análisis univariante, los centros con menor volumen de casos y la histología escamosa se asociaron a un menor porcentaje de resección curativa. En el análisis multivariante de regresión logística, el único factor asociado a un mayor riesgo de resección no curativa fue el realizar la DSE en un centro con bajo volumen de procedimientos, con 5 o menos DSE esofágicas, debiendo interpretarse este hallazgo como una hipótesis ya que el número de casos recogidos no permitía realizar un análisis multinivel que ajuste por endoscopista y centro hospitalario de forma individual. Estos datos, teniendo en cuenta el bajo volumen de casos por año, con una media de un caso por centro cada año sugieren la utilidad que tendría el crear circuitos adecuados de derivación para mantener un volumen mínimo anual de casos para mantener la competencia en esta técnica.

Respecto a los eventos adversos intra.y postprocedimiento, las cifras de nuestra serie son aceptables, con una tasa de perforación intraprocedimiento del 5% y una tasa de hemorragia postprocedimiento también alrededor del 5%, sin mortalidad asociada. Dado que las técnicas de tracción y tunelización solo se utilizaron en un tercio de los casos, habría un potencial área de reducción de la perforación intraprocedimiento aumentando estas variantes técnicas, sobre todo la tunelización que en un estudio clínico aleatorizado se asoció a una menor tasa de daño muscular durante la DSE esofágica comparada con la DSE clásica(293).

Una complicación frecuente y que afecta la calidad de vida de los pacientes es la estenosis, que aparece entre el 2 y el 15% de los casos (199,200), siendo del 15% en nuestra serie, posiblemente porque la cuarta parte de nuestros casos presentaban una afectación de más del 75% del a circunferencia, y no se utilizó profilaxis en alrededor del 36% de los casos, probablemente porque no hay un claro algoritmo para su uso en la guía europea de DSE.

Nuestros resultados son similares a los de otras series occidentales publicadas. Un metanálisis de 2018 analizó los resultados de la DSE en el esófago de Barrett, observando una tasa de resección en bloque, R0 y de resección curativa del 92,9%, 74,5% y del 64,9%(199), que son similares a los resultados de otras series norteamericanas y europeas(213,294), que van en consonancia con los nuestros. Con respecto al carcinoma escamoso, el estudio occidental demayor tamaño muestral es la cohorte francesa publicada el año 2019, en la que compararon los resultados de la mucosectomía con la DSE en 148 lesiones (80 mucosectomías vs 68 DSE), observando una tasa superior de resección curativa con la DSE (74%vs 21%; $p < 0,001$) y supervivencia libre de enfermedad a 5 años (95% vs 73%; $p = 0,01$) (295), cifras superiores a las nuestras. En contraposición en el registro alemán, los resultados de curabilidad son similares a los nuestros (46,2%) (6).

La ESGE , recomienda que la tasa de resección en bloque debe ser superior al 90%; el de curación, al 75%;el riesgo de perforación inferior al 3%, y la necesidad de cirugía urgente, menor del 1%(148). La DSE esofágica en España presenta resultados aceptables, teniendo en cuenta que la tasa baja de curabilidad en nuestro medio va asociada a una tasa elevada de pacientes con comorbilidades a los que se les ofrece este tratamiento como alternativa a la esofaguectomía, como hemos comentado previamente.

Con respecto a la DSE gástrica, en nuestro estudio se observaron tasas aceptables de resección completa, en bloque, R0 y curativa, del 98,3%, 91,3%, 75,2% y del 70,9% respectivamente siendo resultados similares a los presentados por otras series occidentales. Mientras que los estudios de pacientes publicados antes del año 2011 con menos de 100 pacientes mostraron tasas de resección en bloque y R0 del 79-90% y del 64-89% respectivamente, otros estudios más recientes que incluyen más de 100 pacientes presentan tasas más altas de resección en bloque del 83-95% con tasas de resección R0 del 87-92% (296–301). Hay que tener en cuenta que España es una zona de baja incidencia de cáncer gástrico, lo cual explicaría que solo se hayan podido realizar 230 DSE en 4 años, que va en

línea con series de otros centros fuera de Asia que requirieron entre 3 a 12 años para realizar de 200 DSE gástricas(298–301).

Con respecto a los eventos adversos, la hemorragia intraprocedimiento es frecuente, presentándose en el 38% de los casos, siendo de manejo endoscópico, al igual que la perforación intraprocedimiento que se observó en el 2,6% de los casos. No hubo perforaciones tardías, pero sí hemorragias tardías en el 12,4% de los casos, un número relativamente elevado, posiblemente condicionado por una proporción elevada de pacientes con tratamiento anticoagulante o antiplaquetario (33%).

Esto implica que la DSE gástrica en nuestro entorno esta técnica sería un tratamiento viable para el manejo de las neoplasias gástricas precoces, siendo útil como método de estadificación con potencial curativo en el caso de carcinomas gástricos superficiales sin signos de enfermedad a distancia, siguiendo las indicaciones de la guía europea de disección submucosa endoscópica y de lesiones gástricas (150,302). Dado los buenos resultados, se le podría considerar un tratamiento de primera línea en nuestro entorno, tanto para el manejo de neoplasias precoces gástricas, así como método de estadiaje, presentando superioridad con respecto a la mucosectomía gástrica fragmentada en cuanto a menos recurrencias (220), y frente a la cirugía muestra ventajas al ser menos invasiva, preservando el estómago lo cual asocia calidad de vida para los pacientes, y presentando resultados similares siempre que se seleccione adecuadamente los casos (223–225,303,304).

La experiencia del operador juega un papel crucial en el éxito de la DSE, y en nuestro entorno, esa experiencia se da sobre todo por los casos de DSE colorrectal, sobre todo de localización rectal. Debido a que el entrenamiento de DSE se suele realizar en estómagos de cerdo ex vivo o anestesiado, la técnica de DSE gástrica es fácilmente reproducible en el modelo animal, por lo que el entrenamiento animal podría ser una buena alternativa para completar la curva de aprendizaje del operador, y que ha sido la vía habitual de la mayoría de operadores del estudio. Sin embargo, es necesario también tener en cuenta el

volumen anual de casos que se realizarán en la unidad del operador. Aún no se ha definido adecuadamente cual es el volumen mínimo apropiado para obtener los mejores resultados, pero la sociedad europea de endoscopia ESGE ha sugerido un número mínimo de 25 casos por año, aunque en nuestra serie solo 7 de los 30 endoscopistas cumplían este requisito. Las neoplasias gástricas precoces son difíciles de detectar y de caracterizar, si las comparamos con sus similares a nivel del colon. Y es que suelen presentarse con cambios sutiles o inespecíficos lo cual obliga tener un ojo experimentado y entrenado para tomar biopsias bien dirigidas para poder seleccionar adecuadamente los casos. Por otro lado, se estima que el cáncer gástrico no identificado durante una gastroscopia (missed gastric cancer) es de alrededor del 10% y las lesiones sincrónicas no identificadas un 8,6% (305,306), y se debería a diversos factores, como la falta de sedación y por lo tanto procedimiento realizado con un paciente más incómodo, o por dedicarle poco tiempo a la exploración, entre otros. El tiempo mínimo de exploración gástrica aún está por definir, aunque algunos autores recomiendan realizar una inspección total de 7 minutos incluyendo al menos 4 minutos de inspección gástrica siguiendo un método sistemático de exploración(42,307–310). En un estudio retrospectivo se compararon los tiempo de inspección dividiendo a los endoscopistas en exploradores “rápidos” con una exploración menor a 7 minutos, y los exploradores más lentos que exploraban durante más de 7 minutos, siendo estos últimos los que asociaban mayor detección de lesiones durante la exploración (311,312). Por ello un entrenamiento adecuado en la detección y caracterización de lesiones gástricas es tan importante como la experiencia del operador de DSE para el éxito de los programas de manejo de neoplasias precoces gástricas. Dando por sentado además, que el operador debe estar entrenado en el diagnóstico óptico de lesiones gástricas, para poder delimitar bien la lesión y realizar marcas apropiadas alrededor de la misma antes de iniciar la resección, ya que durante el procedimiento de DSE es muy difícil delimitar los márgenes de la lesión si es que no se marcaron previamente. En nuestra serie el margen horizontal no fue bien delimitado en 14 casos, que en caso de haberse delimitado adecuadamente el R0 histológico

hubiese aumentado del 75% al 81,3% aumentando también la tasa de resección curativa.

Por otro una DSE técnicamente difícil, considerada en nuestro estudio como aquellos casos que no se consigue la resección en bloque (o se tiene que cambiar a una resección híbrida), un procedimiento prolongado o que asocia una perforación intraprocedimiento, son casos que se asocian a resecciones no curativas, por lo que es fundamental poder prepararse para estos procedimientos. La presencia de fibrosis y la mala maniobrabilidad se asociaron a DSE difíciles en nuestra serie. La presencia de fibrosis, que también se ha reportado en otras series como un factor de dificultad(313), puede esperarse más en lesiones deprimidas o con úlcera, pero puede no sospecharse y presentarse igualmente. Por otro lado, la mala maniobrabilidad puede asociarse a localizaciones proximales como el cuerpo alto, fundus o localización subcardial, pero también puede presentarse en la incisura o en antro alrededor del píloro, especialmente cuando hay un peristaltismo antral muy activo, que tampoco es previsible. Los factores asociados con DSE difícil, como mala maniobrabilidad, invasión submucosa o la presencia de fibrosis, no se pueden determinar antes del procedimiento. En nuestro estudio no se identificó ningún factor preprocedimiento asociado a la dificultad, salvo la localización en el tercio medio y superior del estómago en el análisis univariado. Ante la presencia de fibrosis o localización difícil, el utilizar técnicas de tracción podrían facilitar el procedimiento reduciendo tiempo y complicaciones como la perforación (135,136,314), así como el utilizar bisturíes con función de inyección (315) también sería una buena alternativa en estos casos. Para superar estas dificultades técnicas la formación continua y la capacitación mediante modelos experimentales incluyendo el aprendizaje de técnicas de tracción serían esenciales para mejorar los resultados de la DSE gástrica técnicamente difícil.

La principal fortaleza de los estudios realizados sobre la DSE esofagogástrica radica en la demostración de la viabilidad y eficacia de estas técnicas en un contexto clínico real. De hecho, la DSE se ha ido extendiendo con mayor

frecuencia en nuestro entorno los últimos años. Otra de las fortalezas es el enfoque multicéntrico de los estudios realizados, en la que participaron los miembros del grupo español de resección endoscópica que realizan DSE en España. La colaboración entre múltiples centros y especialistas ha permitido una recopilación de datos robustos y reproducibles a lo largo de toda nuestra geografía y es un buen ejemplo del carácter colaborativo y desinteresado de la investigación clínica.

La principal limitación es la variabilidad en la técnica y experiencia de los endoscopistas y las diferentes infraestructuras de los centros participantes, ya que puede afectar los resultados. Aunque la DSE tiene una sistemática concreta (marcaje, inyección, incisión mucosa y disección) puede haber variaciones técnicas personales o a nivel de cada centro no contempladas en el protocolo de estudio o que no estén reflejadas en las bases de datos y, por lo tanto, que no se hayan podido analizar, como por ejemplo los cambios de posición o la estrategia de inicio (donde realizar el primer corte).

La segunda limitante general de estos estudios es el tiempo de seguimiento, ya que no se analizó el seguimiento tras la DSE gástrica, y el seguimiento analizado tras la DSE esofágica es limitado (mediana 14 meses), siendo necesario un seguimiento a 5 años para evaluar resultados oncológicos en cuanto a supervivencia con mayor fiabilidad.

Una tercera limitación sería el riesgo de un sesgo de selección, ya que al obtenerse datos del registro español de DSE podría haber un sesgo por los posibles casos no registrados que podrían afectar los resultados.

Finalmente, la baja incidencia del cáncer gástrico precoz podría limitar la generalización de los resultados.

Resección endoscópica de neoplasias colorrectales

La gran mayoría de las neoplasias colorrectales son benignas y menores a 10mm, siendo las lesiones no pediculadas grandes (≥ 20 mm) una pequeña fracción, con los LST representando el 3,6% de las neoplasias colorrectales,. Como el 90% de estos LST son lesiones benignas sin invasión submucosa (57), la técnica de elección para su tratamiento es la mucosectomía clásica en fragmentos que se realiza rutinariamente en la gran mayoría de unidades de endoscopia. Sin embargo, la mucosectomía clásica se asocia a recurrencia alrededor del 15% de los casos y a complicaciones alrededor del 6% de los casos(105,107). La UEMR aparece como una técnica alternativa a la mucosectomía clásica que pretende facilitar la resección de lesiones complejas así como disminuir sus complicaciones incluyendo la tasa de recurrencia.

En el ensayo clínico aleatorizado (ECA) que realizamos comparando la mucosectomía clásica frente a la *UEMR* mostramos las ventajas estadísticamente significativas de la *UEMR* en términos de facilidad de realización y menor tiempo de procedimiento, además de que sería más económica al ahorrar la aguja, y por otro lado generaríamos menos residuo al gastar menos material, por lo que no solo sería una técnica más sencilla sino que además podría ser más sostenible en términos de medio ambiente.

En nuestro estudio la mucosectomía clásica y la UEMR presentaron una eficacia y un perfil de seguridad comparables, ya que no se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia general (9.5% UEMR vs 11.7% mucosectomía clásica), la resección en bloque, el R0 histológico, ni en la tasa de eventos adversos, a diferencia de metanálisis previos que observaron una superioridad de la UEMR en la tasa global de resección en bloque y menores tasas de recurrencias comparada con la mucosectomía clásica, aunque estos metanálisis están basados en pocos ECAs o estudios observacionales con diferentes diseños incluyendo tamaños de pólipos variados (sobre todo menores a 20mm), lo que puede limitar la calidad de la evidencia (109,316–318). Un error de tipo II debido a un tamaño muestral pequeño es posible. En nuestro estudio

sí se observó una diferencia para los pólipos de entre 20 y 30 mm, con una tasa de recurrencia menor para UEMR (3.4% UEMR vs 13.1% mucosectomía clásica), con una mayor tasa de resección en bloque y R0 en este subgrupo de lesiones.

Además nuestros resultados son similares a otro ECA que comparó la mucosectomía clásica vs UEMR en 120 lesiones colorrectales no pediculadas de 10 a 40 mm, que también mostró tasas de resección en bloque comparables, pero la UEMR mostró una tasa de recurrencia significativamente menor (2% vs 15%, $p = 0,031$). El riesgo de recurrencia en el grupo mucosectomía clásica fue 7,5 veces mayor que en el grupo UEMR, especialmente en lesiones más grandes (21 a 40 mm) (319).

En otro ECA que comparó estas técnicas en 157 lesiones colorrectales no pediculadas de 20 a 40 mm se mostró superioridad de la UEMR en términos de tasas de resección en bloque (33,3% vs 18,4%) y R0 (32,1% vs 15,8%), así como en un tiempo de procedimiento significativamente menor, sin diferencias en las tasas globales de recurrencias, como en nuestro estudio. Este estudio, en el que solo participaron dos operadores, era unicéntrico, con tasas de recurrencias mayores que en nuestro estudio especialmente para UEMR y REM clásica (15% y 24,6% respectivamente), y no mostró beneficios ni diferencias significativas utilizando UEMR frente a la REM clásica para pólipos de 20 a 30mm, pero sí mostró superioridad de la UEMR para lesiones de 30 a 40mm, a diferencia de nuestro estudio que mostró menores recurrencias con UEMR para las lesiones de 20 a 30mm (3,4% vs 13,1%) pero sin beneficios para las lesiones de 30 a 40mm (10,7% vs 13,9%). Esto sería consistente con la hipótesis de que a mayor tamaño de la lesión, mayor dificultad de conseguir una resección en bloque (y menos recurrencias asociadas) utilizando la UEMR. (320).

Hasta el 52% de las lesiones colorrectales pueden considerarse complejas y requieren conocimientos avanzados de resección (321). Hay varios factores que definen la complejidad de una lesión ([Figura 34](#)) entre ellos una localización con acceso difícil como la localización apendicular o con afectación

de la válvula ileocecal o ileal; y las manipulaciones previas que pueden causar mayor fibrosis o signo de no elevación. En lesiones complejas, como aquellas de localización apendicular o con afectación de la válvula ileocecal o ileal, o con manipulaciones previas que pueden causar mayor fibrosis o signo de no elevación, la inyección submucosa podría deformar más el área de trabajo (campo operatorio endoscópico) y si se realiza demasiada inyección, se ve comprometido el espacio de trabajo reduciéndose aún más el acceso por ejemplo al orificio apendicular, o produciendo “encañonamiento” de una lesión con signo de no elevación.

Si la lesión es plana y con fibrosis por manipulación previa o por biología de la misma, o si está escondida en foramen apendicular o de mal acceso a nivel de la válvula ileocecal, la mucosectomía *underwater* podría ser laboriosa y con muchas dificultades.

La formación de pseudopólipos mediante succión con capuchón durante la UEMR (CAP-UEMR), facilitaría el enlazado del tejido diana con el asa de resección. El estudio sobre la técnica CAP-UEMR muestra que la formación de pseudopólipos mediante succión bajo el agua es una técnica efectiva para la resección de lesiones planas, apendiculares y en la válvula ileocecal.

La succión bajo agua con un capuchón modifica la morfología de las lesiones planas, facilitando su resección con un asa. Esta técnica es especialmente útil en lesiones de difícil acceso, como las localizadas en el orificio apendicular o la válvula ileocecal, donde la anatomía y la presencia de grasa submucosa dificultan la resección convencional. En nuestro estudio, se trataron 83 lesiones que incluían 64 lesiones deprimidas o planas (18 previamente manipuladas, 9 con acceso endoscópico difícil), 11 del orificio apendicular y 8 de la válvula ileocecal, en todas se consiguió una tasa de resección macroscópicamente completa del 100% en la primera sesión, con una resección en bloque del 54% sin mayores eventos hemorrágicos ni perforaciones. Para completar la resección se requirió de avulsión con pinza seguida de ablación con punta de

asa como técnica adyuvante en el 2,4% de los casos, y durante el seguimiento solo se detectó una recurrencia.

Las lesiones con afectación apendicular profunda requieren una atención especial ya que es más difícil descartar un cáncer oculto en la zona intrapendicular no visible de la lesión, o podrían asociar riesgo de apendicitis tras la resección a este nivel, y requieren también un seguimiento especial, ya que en casos de recurrencia es una zona más difícil de evaluar.

En casos seleccionados de lesiones complejas sin sospecha de malignidad, la mucosectomía *underwater* “clásica” o con succión (CAP-UEMR) podría ser una alternativa a la cirugía o a técnicas endoscópicas más invasivas o laboriosas (resección endoscópica transmural o disección submucosa). La gran ventaja de la *UEMR* o CAP-UEMR como abordaje inicial de estas lesiones es que son técnicas reversibles, ya que no se deforma el área de trabajo al evitar la inyección submucosa. Es decir, si uno quisiera cambiar a una técnica más invasiva como la resección endoscópica transmural, o una disección submucosa, lo podría realizar en el mismo acto.

Por estos motivos, la *UEMR* sería una de las técnicas más útiles, eficientes y sostenibles en la actualidad para el manejo de los LST sin signos de invasión profunda incluyendo lesiones complejas. En España se ha expandido los últimos años, en parte gracias a los buenos resultados mostrados en el estudio multicéntrico español presentado en esta tesis, siendo posiblemente uno de los países que más adeptos tiene actualmente. Debido al creciente número de estudios que muestran sus bondades, es de esperar que esta técnica siga en auge. Recientemente se ha añadido a la guía europea de resección de pólipos(83).

Como toda técnica, la *UEMR* tendría contraindicaciones y limitaciones. La contraindicación principal sería la presencia de enfermedad metastásica o extraintestinal, y las limitación principal sería una mala preparación del colon que impida una correcta visualización durante la inmersión *underwater*. Hay que tener en cuenta también que las lesiones sésiles muy protruyentes, *bulky* o

masas polipoides de gran tamaño, pueden tener focos ocultos de cáncer con afectación de la muscular propia, por lo que puede ser prudente intentar realizar una inyección submucosa en estos casos. Además, al realizar resecciones fragmentadas en lesiones de gran tamaño, puede presentar recurrencias y por lo tanto requieren de una revisión endoscópica a los 4-6 meses y luego a los 18 meses para descartar tejido residual o recidiva.

Dentro de las fortalezas de los estudios realizados, tenemos que se ha comparado la eficacia de la UEMR frente a la mucosectomía clásica tomando como variable principal la tasa de recurrencias en un ensayo clínico aleatorizado, de carácter multicéntrico incluyendo 15 endoscopistas expertos en técnicas de resección endoscópica, aportando una evidencia científica de calidad lo que ofrece una base sólida para potenciar la implementación de la UEMR. De hecho, a raíz de este estudio la mayoría de centros participantes han comenzado a utilizar esta técnica de forma rutinaria. Por otro lado, se ha evaluado una técnica innovadora, la CAP-UEMR, que es de fácil aplicación y que juntamente con la mucosectomía *underwater* “clásica”, permitirían el manejo de la mayoría de lesiones colorrectales que son las lesiones más frecuentes en la práctica diaria, incluyendo las consideradas difíciles.

La principal limitación del ensayo clínico de *UEMR* frente a mucosectomía clásica es la posible variabilidad en la técnica y experiencia de los endoscopistas ya que la *UEMR* es una técnica más nueva que la mucosectomía clásica, y si bien se certificó que todos los operadores tuviesen un mínimo de 10 casos realizados de *UEMR* (frente a un mínimo de 300 mucosectomías clásicas) y se realizó un videotutorial sobre *UEMR* previo al estudio, es posible que las curvas de aprendizaje hayan sido diferentes, además que se desconoce el número mínimo para completar la curva de aprendizaje de esta técnica. En todo caso, si una mayor experiencia con *UEMR* hubiese influido en los resultados, posiblemente estos hubieran sido aún más favorables para la *UEMR*. Otra limitante en este estudio fue que no se llegó al tamaño muestral esperado debido a la pandemia del COVID-19 (incluyéndose 317 casos en lugar de 356), aunque inicialmente se había

calculado un tamaño de 102 con la información que se disponía inicialmente con respecto a las tasas de recurrencias para ambas técnicas (322). Otra limitación sería la variabilidad técnica, por ejemplo el uso de capuchón o el tamaño del asa, que quedó a criterio del operador. Por otro lado, la ablación de los márgenes de la escara tras resecciones fragmentadas no se registró y no era práctica habitual en todos los centros durante el período del estudio, teniendo en cuenta que este factor podría influir en las tasas de recurrencias(79).

Por otro lado, en el estudio de CAP-UEMR, la principal limitación estaría dada por su naturaleza retrospectiva y que no hubo comparación con otras técnicas alternativas. Además, en general, en estos estudios, tenemos que algunas colonoscopias de seguimiento se perdieron o cambiaron debido al período de pandemia por COVID-19.

Perspectivas de futuro en la investigación y manejo de neoplasias precoces gastrointestinales

La presente tesis da una base científica para la implementación y expansión de las técnicas de DSE a nivel esofagogástrico y la *UEMR* a nivel colorrectal, dando lugar a más preguntas de investigación por desarrollar.

Las técnicas de tracción aplicadas durante la DSE han demostrado en diferentes ensayos clínicos aleatorizados el poder acortar el tiempo de procedimiento frente a la DSE sin tracción, y aunque se ha sugerido en un estudio retrospectivo que también podrían ayudar a mejorar los márgenes verticales libres, esto aún queda por demostrar en un estudio prospectivo. Por lo que dada la importancia que tiene el margen vertical libre en la curabilidad de una DSE esofagogástrica, un futuro estudio que es necesario y que podría cambiar nuestra técnica habitual de DSE sería un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que evalúa la tasa de resección curativa y los márgenes profundos libres de la DSE con tracción frente a la DSE sin tracción.

También, para mejorar la eficacia y seguridad de la DSE se ha desarrollado un algoritmo de inteligencia artificial para la detección en tiempo real de vasos sanguíneos y otras estructuras tisulares durante la disección submucosa (323), y otro para la detección de vasos que habría que coagular en la escara postresección para prevenir la hemorragia diferida(324). Estas nuevas tecnologías son muy prometedoras, siendo necesarios estudios comparativos prospectivos de DSE asistida por inteligencia artificial versus DSE sin esta herramienta.

Otro campo de investigación son las técnicas derivadas de la DSE empleadas actualmente para la resección de tumores subepiteliales gastrointestinales con potencial de malignidad como los tumores del estroma gastrointestinal. Para estos casos, se han instaurado de forma paulatina en Asia desde el año 2012 las técnicas de tunelización conocidas como *STER (submucosal tunneling endoscopic resection)* (325,326) o *POET (peroral endoscopic tumor resection)*

(327), así como la resección transmural con exposición a cavidad(328), que además también podrían beneficiarse de la integración de tecnologías de reconstrucción 3D con inteligencia artificial que permitirían una planificación preoperatoria más precisa y una mejor visualización intraoperatoria (329). Sin embargo necesitamos estudios con grandes cohortes que evalúen la eficacia y seguridad de estas técnicas de forma prospectiva en nuestro medio, así como de estudios comparativos que demuestren que la resección endoscópica ofrece ventajas frente a la cirugía para el manejo de estas lesiones.

A nivel colorrectal necesitamos una técnica simple y fácil de aplicar que aumente la eficacia de la mucosectomía clásica frente a las lesiones complejas manteniendo un buen perfil de seguridad. Para ello, y debido a que la técnica innovadora CAP-UEMR parece ser una alternativa segura y prometedora para el manejo de lesiones planas con manipulación previa (por ejemplo fibrosis por resección previa o tatuaje previo) o aquellas que asienten sobre la válvula ileocecal o el orificio apendicular, sería conveniente realizar un ensayo clínico aleatorizado comparando el CAP-UEMR frente a la mucosectomía clásica o la *UEMR* “clásica” para el manejo de estas lesiones complejas.

En lo que respecta a la mejora de la seguridad de los procedimientos de resección endoscópica también hay un gran campo por investigar, sobre todo en lo que se refiere al cierre de los defectos tras una resección endoscópica. Por ejemplo, aunque se ha demostrado que es coste efectivo realizar el cierre con clips de la escaras post mucosectomía de lesiones mayores a 2 cm en el colon derecho, la tasa de cierre completo (intencionado) con clips no supera el 70% (184). En los últimos años se han desarrollado varias técnicas nuevas de cierre basada en materiales ya conocidos (cierre con clips endoloop, cierre asistido por tracción, método origami para cierre por planos, incisiones mucosas para anclaje de clips, entre otros), o basado en nuevas tecnologías incluyendo sistemas de sutura sobre o a través del endoscopio (sutuart, Overstitch NXT, X-Tack, y nuevas suturas en desarrollo) y clips especializados como los clips duales (330–341). La sutura a través del endoscopio ha mostrado ser efectiva en el cierre de defectos grandes tras resecciones complejas, los nuevos clips especializados

han sido diseñados para minimizar el espacio muerto y proporcionar un cierre duradero y sostenible, pudiendo imitar la aposición serosa a serosa. Además, se podrían combinar sistemas de tracción robótica con suturas endoscópicas en un futuro cercano. Estas nuevas tecnologías y técnicas de cierre de defectos incluyendo la utilización de sistemas robóticos, están en evolución continua(329,342–347), y abren otra línea de investigación, necesitándose estudios prospectivos y comparativos bien diseñados para responder la pregunta de cómo conseguir el cierre del defecto de forma rutinaria para prevenir complicaciones como la hemorragia o perforación tardía cuando se presente este riesgo.

En definitiva, la investigación en el campo de las técnicas avanzadas de resección endoscópica, tanto en el tracto digestivo alto como en el bajo, está en constante evolución. Los avances tecnológicos y el perfeccionamiento de las técnicas existentes abren la puerta a una mayor optimización en el tratamiento de neoplasias precoces. La evidencia obtenida en esta tesis constituye un paso crucial hacia la mejora de la práctica clínica, pero también pone de manifiesto la necesidad de seguir investigando para resolver las interrogantes pendientes y consolidar estas técnicas endoscópicas como estándares de tratamiento. Con un enfoque continuo en la innovación y la formación de los profesionales, es probable que estas técnicas mínimamente invasivas transformen el manejo de las neoplasias gastrointestinales, mejorando aún más los resultados para los pacientes y reduciendo las complicaciones asociadas a procedimientos más invasivos.

CONCLUSIONES

13. Conclusiones

- 13.1. La disección submucosa endoscópica esofágica ha mostrado ser una técnica eficaz y segura para el tratamiento de lesiones superficiales del esófago en España, con altas tasas de éxito técnico y resección en bloque. La menor experiencia del centro (≤ 5 casos) podría ser un factor asociado a resección no curativa.
- 13.2. La disección submucosa endoscópica gástrica en un país con baja incidencia de cáncer gástrico, como España, ha demostrado tasas aceptables de resección en bloque, R0 y curativa, a pesar de un número relativamente bajo de casos por operador.
- 13.3. La fibrosis y la mala maniobrabilidad son factores asociados con una mayor dificultad en la realización de la disección submucosa endoscópica gástrica.
- 13.4. La mucosectomía *underwater* es una técnica eficaz para la resección de lesiones colorrectales no pediculadas grandes, mostrando tasas de recurrencia, resección en bloque y resección R0 comparables a la mucosectomía clásica (con inyección submucosa), con ventajas adicionales en términos de menor tiempo de procedimiento y facilidad de realización. Además tiene una tasa mayor de resección en bloque y R0 para lesiones colorrectales de 2 a 3cm.
- 13.5. La técnica de formación de pseudopólipos mediante aspiración con capuchón durante la mucosectomía *underwater* ha mostrado ser viable y segura para la resección de lesiones colorrectales complejas, incluyendo aquellas localizadas en el orificio apendicular y la válvula ileocecal, con una alta tasa de éxito técnico y bajas tasas de recurrencia.
- 13.6. En conclusión, las técnicas de resección endoscópica descritas, incluyendo la disección submucosa endoscópica y la mucosectomía *underwater*, representan avances significativos en el tratamiento de las neoplasias precoces gastrointestinales, incluyendo lesiones complejas, siendo tratamientos efectivos y seguros en nuestro entorno.

BIBLIOGRAFÍA

14. Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
2. Sumiyama K. History of conventional endoscopy for gastric evaluation in Japan. *Dig Endosc*. mayo de 2022;34(S2):46-9.
3. Tsujii Y, Nishida T, Nishiyama O, Yamamoto K, Kawai N, Yamaguchi S, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy*. marzo de 2015;47(09):775-83.
4. Suzuki H, Takizawa K, Hirasawa T, Takeuchi Y, Ishido K, Hoteya S, et al. Short-term outcomes of multicenter prospective cohort study of gastric endoscopic resection: 'Real-world evidence' in Japan. *Dig Endosc*. enero de 2019;31(1):30-9.
5. Nakahara K, Tsuruta O, Tateishi H, Arima N, Takeda J, Toyonaga A, et al. Extended Indication Criteria for Endoscopic Mucosal Resection of Early Gastric Cancer with Special Reference to Lymph Node Metastasis-Examination by Multivariate Analysis-. *Kurume Med J*. abril de 2004;51(1):9-14.
6. Fleischmann C, Probst A, Ebigbo A, Faiss S, Schumacher B, Allgaier HP, et al. Endoscopic Submucosal Dissection in Europe: Results of 1000 Neoplastic Lesions From the German Endoscopic Submucosal Dissection Registry. *Gastroenterology*. octubre de 2021;161(4):1168-78.
7. Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. diciembre de 2014;47(02):113-21.
8. Pellisé M, Fernández-Esparrach G, Cárdenas A, Sendino O, Ricart E, Vaquero E, et al. Impact of Wide-Angle, High-Definition Endoscopy in the Diagnosis of Colorectal Neoplasia: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. octubre de 2008;135(4):1062-8.
9. Schlemper RJ. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. agosto de 2000;47(2):251-5.
10. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. julio de 2002;51(1):130-1.
11. Schlemper RJ, Iwashita A. Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Curr Diagn Pathol*. abril de 2004;10(2):128-39.
12. Dunbar KB, Spechler SJ. The Risk of Lymph-Node Metastases in Patients With High-Grade Dysplasia or Intramucosal Carcinoma in Barrett's Esophagus: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. junio de 2012;107(6):850-62.
13. Tankel J, Ijner T, Ferri C, Trottenberg T, Dehghani M, Najmeh S, et al. Esophagectomy versus observation following endoscopic submucosal dissection of pT1b esophageal adenocarcinoma. *Surg Endosc*. marzo de 2024;38(3):1342-50.
14. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, Tilanus HW, Ten Kate FJW, Bergman JJHGM, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch*. mayo de 2005;446(5):497-504.

15. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, Battaglia G, Ruol A, Castoro C, et al. Prediction of Lymph Node Status in Superficial Esophageal Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* noviembre de 2008;15(11):3278-88.
16. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, Metzger R, Gutschow C, Drebber U. Prognostic Impact of Upper, Middle, and Lower Third Mucosal or Submucosal Infiltration in Early Esophageal Cancer. *Ann Surg.* noviembre de 2011;254(5):802-8.
17. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, Swisher SG, Correa AM, Ajani JA, et al. Significance of the Depth of Tumor Invasion and Lymph Node Metastasis in Superficially Invasive (T1) Esophageal Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* agosto de 2005;29(8):1079-85.
18. Oyama T, Inoue H, Arima M, Momma K, Omori T, Ishihara R, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus.* abril de 2017;14(2):105-12.
19. Sgourakis G. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: A systematic review. *World J Gastroenterol.* marzo de 2013;19(9):1424.
20. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, Kato Y, Shimoda T, Taniguchi H, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer.* octubre de 2009;12(3):148-52.
21. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* diciembre de 2000;3(4):219-25.
22. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Carcinoma of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum.* febrero de 2002;45(2):200-6.
23. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* agosto de 2013;27(8):2692-703.
24. Miyachi H, Kudo S, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, Matsudaira S, et al. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. *J Gastroenterol Hepatol.* junio de 2016;31(6):1126-32.
25. Participants In The Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc.* diciembre de 2003;58(6):S3-43.
26. Schlemper RJ, Hirata I, Dixon MF. The macroscopic classification of early neoplasia of the digestive tract. *Endoscopy.* febrero de 2002;34(2):163-8.
27. Castillo-Regalado E, Uchima H. Endoscopic management of difficult laterally spreading tumors in colorectum. *World J Gastrointest Endosc.* marzo de 2022;14(3):113-28.
28. Ishigaki T, Kudo S ei, Miyachi H, Hayashi T, Minegishi Y, Toyoshima N, et al. Treatment policy for colonic laterally spreading tumors based on each clinicopathologic feature of 4 subtypes: actual status of pseudo-depressed type. *Gastrointest Endosc.* noviembre de 2020;92(5):1083-1094.e6.
29. Gono K. Narrow Band Imaging: Technology Basis and Research and Development History. *Clin Endosc.* noviembre de 2015;48(6):476-80.
30. Du Le VN, Wang Q, Gould T, Ramella-Roman JC, Joshua Pfefer T. Vascular

contrast in narrow-band and white light imaging. *Appl Opt.* junio de 2014;53(18):4061.

31. Kaneko K, Oono Y, Yano T, Ikematsu H, Odagaki T, Yoda Y, et al. Effect of novel bright image enhanced endoscopy using blue laser imaging (BLI). *Endosc Int Open.* octubre de 2014;02(04):E212-9.
32. Nakayama A, Kato M, Matsuura N, Yahagi N. Endoscopic Diagnosis of Superficial Gastrointestinal Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* enero de 2024;34(1):1-17.
33. Uchima H, Yao K. Endoscopic microanatomy of the normal gastrointestinal mucosa with narrow band technology and magnification. *Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2019;42(2):117-26.
34. Yabe H. Magnifying ratio and resolution of electronic endoscopes. *Dig Endosc* [Internet]. julio de 2002 [citado agosto de 2024];14(s1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1443-1661.14.s1.11.x>
35. Yao K. *Zoom gastroscopy: magnifying endoscopy in the stomach.* Tokyo: Springer; 2014.
36. Inoue H. [Endoscopic diagnosis of tissue atypism (EA) in the pharyngeal and esophageal squamous epithelium; IPCL pattern classification and ECA classification]. *Kyobu Geka.* julio de 2007;60(8 Suppl):768-75.
37. Yu T, Geng J, Song W, Jiang Z. Diagnostic Accuracy of Magnifying Endoscopy with Narrow Band Imaging and Its Diagnostic Value for Invasion Depth Staging in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* mayo de 2018:1-11.
38. Sharma P, Bergman JJGHM, Goda K, Kato M, Messmann H, Alsop BR, et al. Development and Validation of a Classification System to Identify High-Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus Using Narrow-Band Imaging. *Gastroenterology.* marzo de 2016;150(3):591-8.
39. Kandiah K, Chedgy FJQ, Subramaniam S, Longcroft-Wheaton G, Bassett P, Repici A, et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut.* diciembre de 2018;67(12):2085-91.
40. Garcés-Durán R, García-Rodríguez A, Córdova H, Cuatrecasas M, Ginès À, González-Suárez B, et al. Association between a regular arrangement of collecting venules and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European population. *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2019;90(3):461-6.
41. Muto M, Yao K, Kaise M, Kato M, Uedo N, Yagi K, et al. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Dig Endosc.* mayo de 2016;28(4):379-93.
42. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer.* marzo de 2017;20(S1):28-38.
43. Yao K, Doyama H, Gotoda T, Ishikawa H, Nagahama T, Yokoi C, et al. Diagnostic performance and limitations of magnifying narrow-band imaging in screening endoscopy of early gastric cancer: a prospective multicenter feasibility study. *Gastric Cancer.* octubre de 2014;17(4):669-79.
44. Ryu DG, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim SJ, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosa dissection for high-grade dysplasia from endoscopic forceps biopsy. *Gastric Cancer.* julio de 2017;20(4):671-8.

45. Abe S, Oda I, Shimazu T, Kinjo T, Tada K, Sakamoto T, et al. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. *Gastric Cancer*. marzo de 2011;14(1):35-40.
46. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. mayo de 2011;73(5):917-27.
47. Nagahama T, Yao K, Imamura K, Kojima T, Ohtsu K, Chuman K, et al. Diagnostic performance of conventional endoscopy in the identification of submucosal invasion by early gastric cancer: the “non-extension sign” as a simple diagnostic marker. *Gastric Cancer*. marzo de 2017;20(2):304-13.
48. Oda I, Suzuki H, Yoshinaga S. Macroscopic estimation of submucosal invasion—stomach. *Tech Gastrointest Endosc*. enero de 2011;13(1):14-23.
49. Zhou Y, Li XB. Endoscopic prediction of tumor margin and invasive depth in early gastric cancer. *J Dig Dis*. junio de 2015;16(6):303-10.
50. Cheng J, Wu X, Yang A, Jiang Q, Yao F, Feng Y, et al. Model to identify early-stage gastric cancers with deep invasion of submucosa based on endoscopy and endoscopic ultrasonography findings. *Surg Endosc*. febrero de 2018;32(2):855-63.
51. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. julio de 2022;163(1):174-89.
52. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, Van Leerdam ME, Meijer GA, Van Eeden S, Sanduleanu S, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut*. junio de 2016;65(6):963-70.
53. Puig I, López-Cerón M, Arnau A, Rosiñol Ò, Cuatrecasas M, Herreros-de-Tejada A, et al. Accuracy of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic Classification System in Identification of Deep Invasion in Colorectal Polyps. *Gastroenterology*. enero de 2019;156(1):75-87.
54. Sano Y, Tanaka S, Kudo S, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. julio de 2016;28(5):526-33.
55. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. octubre de 2013;78(4):625-32.
56. Yamada M, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Kushima R, Parra-Blanco A, et al. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy*. 26 de febrero de 2016;48(05):456-64.
57. Bogie R, Veldman M, Snijders L, Winkens B, Kaltenbach T, Masclee A, et al. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis. *Endoscopy*. marzo de 2018;50(03):263-82.
58. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, Nakajima T, Uraoka T, Kobayashi N, et al. Efficacy of the Invasive/Non-invasive Pattern by Magnifying Chromoendoscopy to Estimate the Depth of Invasion of Early Colorectal Neoplasms. *Am J Gastroenterol*. noviembre de 2008;103(11):2700-6.
59. D’Amico F, Amato A, Iannone A, Trovato C, Romana C, Angeletti S, et al. Risk of Covert Submucosal Cancer in Patients With Granular Mixed Laterally Spreading Tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. julio de 2021;19(7):1395-401.

60. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United Eur Gastroenterol J.* agosto de 2019;7(7):914-23.
61. Fuccio L, Repici A, Hassan C, Ponchon T, Bhandari P, Jover R, et al. Why attempt en bloc resection of non-pedunculated colorectal adenomas? A systematic review of the prevalence of superficial submucosal invasive cancer after endoscopic submucosal dissection. *Gut.* agosto de 2018;67(8):1464-74.
62. Kobayashi K, Tanaka S, Murakami Y, Ishikawa H, Sada M, Oka S, et al. Predictors of invasive cancer of large laterally spreading colorectal tumors: A multicenter study in Japan. *JGH Open.* febrero de 2020;4(1):83-9.
63. Mathews AA, Draganov PV, Yang D. Endoscopic management of colorectal polyps: From benign to malignant polyps. *World J Gastrointest Endosc.* septiembre de 2021;13(9):356-70.
64. Choi J, Chung H, Lee A, Kim JL, Cho SJ, Kim SG. Role of Endoscopic Ultrasound in Selecting Superficial Esophageal Cancers for Endoscopic Resection. *Ann Thorac Surg.* mayo de 2021;111(5):1689-95.
65. Tao Z, Yan C, Zhao H, Tsao J, Zhang X, Qiu B, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and magnifying endoscopy for assessment of the invasion depth of shallow gastrointestinal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* diciembre de 2017;31(12):4923-33.
66. Mizumoto T, Hiyama T, Oka S, Yorita N, Kuroki K, Kurihara M, et al. Diagnosis of superficial esophageal squamous cell carcinoma invasion depth before endoscopic submucosal dissection. *Dis Esophagus [Internet].* julio de 2018 [citado agosto de 2024];31(7). Disponible en: <https://academic.oup.com/dote/article/doi/10.1093/dote/dox142/4757113>
67. Bulsiewicz WJ, Dellon ES, Rogers AJ, Pasricha S, Madanick RD, Grimm IS, et al. The impact of endoscopic ultrasound findings on clinical decision making in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early esophageal adenocarcinoma: Clinical utility of EUS in Barrett's esophagus. *Dis Esophagus.* julio de 2014;27(5):409-17.
68. Shi D, Xi X xia. Factors Affecting the Accuracy of Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Early Gastric Cancer Invasion Depth: A Meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* diciembre de 2019;2019:1-11.
69. Fernández-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O, Pagés M, Cuatrecasas M, Pellisé M, et al. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc.* agosto de 2011;74(2):347-54.
70. Chan BPH, Patel R, Mbuagbaw L, Thabane L, Yaghoobi M. EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* agosto de 2019;90(2):196-203.e1.
71. Gao Y, Li J, Ma X, Wang J, Wang B, Tian J, et al. The value of four imaging modalities in diagnosing lymph node involvement in rectal cancer: an overview and adjusted indirect comparison. *Clin Exp Med.* mayo de 2019;19(2):225-34.
72. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, Elmunzer BJ, et al. Effects of Blended (Yellow) vs Forced Coagulation (Blue) Currents on Adverse Events, Complete Resection, or Polyp Recurrence After Polypectomy in a Large Randomized Trial. *Gastroenterology.* julio de 2020;159(1):119-128.e2.

73. Arao M, Ishihara R, Tonai Y, Iwatsubo T, Shichijyo S, Matsuura N, et al. Comparison of ENDO CUT mode and FORCED COAG mode for the formation of stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection in an in vivo porcine model. *Surg Endosc.* junio de 2018;32(6):2902-6.
74. Ishida T, Toyonaga T, Ohara Y, Nakashige T, Kitamura Y, Ariyoshi R, et al. Efficacy of forced coagulation with low high-frequency power setting during endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol.* agosto de 2017;23(29):5422.
75. Emmanuel A, Williams S, Gulati S, Ortenzi M, Gunasingam N, Burt M, et al. Incidence of microscopic residual adenoma after complete wide-field endoscopic resection of large colorectal lesions: evidence for a mechanism of recurrence. *Gastrointest Endosc.* agosto de 2021;94(2):368-75.
76. Abu Arisha M, Scapa E, Wishahi E, Korytny A, Gorelik Y, Mazzawi F, et al. Impact of margin ablation after EMR of large nonpedunculated colonic polyps in routine clinical practice. *Gastrointest Endosc.* marzo de 2023;97(3):559-67.
77. Klein A, Tate DJ, Jayasekeran V, Hourigan L, Singh R, Brown G, et al. Thermal Ablation of Mucosal Defect Margins Reduces Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection. *Gastroenterology.* febrero de 2019;156(3):604-613.e3.
78. Sidhu M, Shahidi N, Gupta S, Desomer L, Vosko S, Arnout Van Hattem W, et al. Outcomes of Thermal Ablation of the Mucosal Defect Margin After Endoscopic Mucosal Resection: A Prospective, International, Multicenter Trial of 1000 Large Nonpedunculated Colorectal Polyps. *Gastroenterology.* julio de 2021;161(1):163-170.e3.
79. Rex DK, Haber GB, Khashab M, Rastogi A, Hasan MK, DiMaio CJ, et al. Snare Tip Soft Coagulation vs Argon Plasma Coagulation vs No Margin Treatment After Large Nonpedunculated Colorectal Polyp Resection: a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* marzo de 2024;22(3):552-561.e4.
80. Sidhu M, Fritzsche JA, Klein A, Shahidi N, Vosko S, Van Hattem WA, et al. Outcomes of thermal ablation of the defect margin after duodenal endoscopic mucosal resection (with videos). *Gastrointest Endosc.* junio de 2021;93(6):1373-80.
81. Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc.* febrero de 2010;24(2):343-52.
82. Van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, et al. Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut.* septiembre de 2021;70(9):1691-7.
83. Ferlitsch M, Hassan C, Bisschops R, Bhandari P, Dinis-Ribeiro M, Risio M, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2024. *Endoscopy.* julio de 2024;56(07):516-45.
84. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut.* enero de 2015;64(1):57-65.
85. Tate DJ, Desomer L, Argenziano ME, Mahajan N, Sidhu M, Vosko S, et al. Treatment of adenoma recurrence after endoscopic mucosal resection. *Gut.* octubre de

2023;72(10):1875-86.

86. Rao AK, Soetikno R, Raju GS, Lum P, Rouse RV, Sato T, et al. Large Sessile Serrated Polyps Can Be Safely and Effectively Removed by Endoscopic Mucosal Resection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* abril de 2016;14(4):568-74.
87. Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, Von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* septiembre de 2020;159(3):904-914.e12.
88. Gweon TG, Lee KM, Lee SW, Kim DB, Ji JS, Lee JM, et al. Effect of prophylactic clip application for the prevention of postpolypectomy bleeding of large pedunculated colonic polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* julio de 2021;94(1):148-54.
89. Tagawa T, Yamada M, Minagawa T, Sekiguchi M, Konda K, Tanaka H, et al. Endoscopic characteristics influencing postpolypectomy bleeding in 1147 consecutive pedunculated colonic polyps: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc.* octubre de 2021;94(4):803-811.e6.
90. Soh JS, Seo M, Kim KJ. Prophylactic clip application for large pedunculated polyps before snare polypectomy may decrease immediate postpolypectomy bleeding. *BMC Gastroenterol.* diciembre de 2020;20(1):68.
91. Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, Fukui R, Tachikawa J, Suto T, et al. Safety and efficacy of cold snare polypectomy for pedunculated (Ip) polyps measuring less than 10 mm in diameter. *Int J Colorectal Dis.* mayo de 2020;35(5):859-67.
92. Sidhu M, Forbes N, Tate DJ, Desomer L, Lee EYT, Burgess N, et al. A Randomized Controlled Trial of Cold Snare Polypectomy Technique: Technique Matters More Than Snare Wire Diameter. *Am J Gastroenterol.* enero de 2022;117(1):100-100.
93. Hirose R, Yoshida N, Murakami T, Ogiso K, Inada Y, Dohi O, et al. Histopathological analysis of cold snare polypectomy and its indication for colorectal polyps 10–14 mm in diameter. *Dig Endosc.* julio de 2017;29(5):594-601.
94. Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H, Endo M. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc.* enero de 1993;39(1):58-62.
95. Torii A, Sakai M, Kajiyama T, Kishimoto H, Kin G, Inoue K, et al. Endoscopic aspiration mucosectomy as curative endoscopic surgery: Analysis of 24 cases of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* noviembre de 1995;42(5):475-9.
96. Kimoto Y, Sawada R, Banjoya S, Iida T, Kimura T, Furuta K, et al. Efficacy and safety of cap-assisted endoscopic mucosal resection for superficial duodenal epithelial neoplasia ≤ 10 mm. *Endosc Int Open.* octubre de 2023;11(10):E976-82.
97. Moyer MT, Leisgang AR, Kelly M, Rex DK. Distal Cap-assisted Endoscopic Mucosal Resection allows the safe and effective resection of adherent, dysplastic lesions in the setting of inflammatory bowel disease: a multicenter, retrospective study with video. *Gastrointest Endosc.* julio de 2024;S0016510724033510.
98. Van Der Voort VRH, Moons LMG, De Graaf W, Schrauwen RWM, Hazen WL, Seerden TCJ, et al. Efficacy and safety of cap-assisted endoscopic mucosal resection for treatment of nonlifting colorectal polyps. *Endoscopy.* mayo de 2022;54(05):509-14.
99. Inoue H, Okada H, Yamamoto K, Ushikubo K, Jandee S, Nishikawa Y, et al. Cap-EMR II. VideoGIE. julio de 2024;9(7):309-11.
100. Alvarez Herrero L, Pouw R, Van Vilsteren F, Ten Kate F, Visser M, Seldenrijk C, et al. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's

esophagus. *Endoscopy*. marzo de 2011;43(03):177-83.

101. Pouw RE, Van Vilsteren FGI, Peters FP, Herrero LA, Ten Kate FJW, Visser M, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc*. julio de 2011;74(1):35-43.

102. Pouw RE, Beyna T, Belghazi K, Koch AD, Schoon EJ, Haidry R, et al. A prospective multicenter study using a new multiband mucosectomy device for endoscopic resection of early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. octubre de 2018;88(4):647-54.

103. Alzoubaidi D, Graham D, Bassett P, Magee C, Everson M, Banks M, et al. Comparison of two multiband mucosectomy devices for endoscopic resection of Barrett's esophagus-related neoplasia. *Surg Endosc*. noviembre de 2019;33(11):3665-72.

104. Rosenberg N. Submucosal saline wheal as safety factor in fulguration of rectal and sigmoidal polypi. *Arch Surg*. enero de 1955;70(1):120.

105. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, Singh R, Tam W, Hourigan LF, et al. Risk Factors for Intraprocedural and Clinically Significant Delayed Bleeding After Wide-field Endoscopic Mucosal Resection of Large Colonic Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. abril de 2014;12(4):651-661.e3.

106. Burgess NG, Bassan MS, McLeod D, Williams SJ, Byth K, Bourke MJ. Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors. *Gut*. octubre de 2017;66(10):1779-89.

107. Hassan C, Repici A, Sharma P, Correale L, Zullo A, Bretthauer M, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. mayo de 2016;65(5):806-20.

108. Uchima H, Colán-Hernández J, Binmoeller KF. Peristaltic contractions help snaring during underwater endoscopic mucosal resection of colonic non-granular pseudodepressed laterally spreading tumor. *Dig Endosc [Internet]*. mayo de 2021 [citado agosto de 2024];33(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/den.13952>

109. Li D feng, Lai MG, Yang M feng, Zou Z yuan, Xu J, Peng R mei, et al. The efficacy and safety of underwater endoscopic mucosal resection for ≥ 10 -mm colorectal polyps: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. junio de 2021;53(06):636-46.

110. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc*. mayo de 2012;75(5):1086-91.

111. Uchima H, Calm A, Colán-Hernández J, López R, Fumagalli C, Hernández A, et al. Cap-suction underwater endoscopic mucosal resection for en bloc resection of nongranular pseudodepressed colonic lesion: a novel technique when conventional snaring is not possible. *Endoscopy*. diciembre de 2023;55(S 01):E106-7.

112. Kobayashi N, Saito Y, Sano Y, Uragami N, Michita T, Nasu J, et al. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? *Endoscopy*. julio de 2007;39(08):701-5.

113. Ishiguro Y, Ishiguro A, Uno Y. Lifting versus Non-Lifting Sign for Prediction of Depth of Invasion of Early Colorectal Cancer. *Video J Encycl GI Endosc*. octubre de 2013;1(2):379-80.

114. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest*

Endosc. julio de 1994;40(4):485-9.

115. Cheng CL, Kuo YL, Liu NJ, Lien JM, Su IC, Tang CP, et al. Randomized Trial Comparing Left Colon Mucus Production Using Water vs Saline During Water Exchange Colonoscopy. Clin Transl Gastroenterol. julio de 2023;14(7):e00594.
116. El Rahyel A, McWhinney CD, Parsa N, Lahr RE, Vemulapalli KC, Rex DK. Room temperature water infusion during colonoscopy insertion induces rectosigmoid colon mucus production. Endoscopy. diciembre de 2020;52(12):1118-21.
117. Tutticci NJ, Hewett DG. Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy (with video). Gastrointest Endosc. marzo de 2018;87(3):837-42.
118. Thoguluva Chandrasekar V, Spadaccini M, Aziz M, Maselli R, Hassan S, Fuccio L, et al. Cold snare endoscopic resection of nonpedunculated colorectal polyps larger than 10 mm: a systematic review and pooled-analysis. Gastrointest Endosc. mayo de 2019;89(5):929-936.e3.
119. Yoshida N, Inoue K, Tomita Y, Hashimoto H, Sugino S, Hirose R, et al. Cold snare polypectomy for large sessile serrated lesions is safe but follow-up is needed: a single-centre retrospective study. United Eur Gastroenterol J. abril de 2021;9(3):370-7.
120. Rex DK, Anderson JC, Pohl H, Lahr RE, Judd S, Antaki F, et al. Cold versus hot snare resection with or without submucosal injection of 6- to 15-mm colorectal polyps: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc. agosto de 2022;96(2):330-8.
121. Ket SN, Mangira D, Ng A, Tjandra D, Koo JH, La Nauze R, et al. Complications of cold *versus* hot snare polypectomy of 10–20 mm polyps: A retrospective cohort study. JGH Open. abril de 2020;4(2):172-7.
122. Mangira D, Raftopoulos S, Vogrin S, Hartley I, Mack A, Gazelakis K, et al. Effectiveness and safety of cold snare polypectomy and cold endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps of 10-19 mm: a multicenter observational cohort study. Endoscopy. julio de 2023;55(07):627-35.
123. Tate D, Awadie H, Bahin F, Desomer L, Lee R, Heitman S, et al. Wide-field piecemeal cold snare polypectomy of large sessile serrated polyps without a submucosal injection is safe. Endoscopy. marzo de 2018;50(03):248-52.
124. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Bronzwaer MES, Van Der Spek BW, Heine GDN, Haasnoot KJC, et al. Endoscopic full-thickness resection (eFTR) of colorectal lesions: results from the Dutch colorectal eFTR registry. Endoscopy. noviembre de 2020;52(11):1014-23.
125. Kuellmer A, Mueller J, Caca K, Aepli P, Albers D, Schumacher B, et al. Endoscopic full-thickness resection for early colorectal cancer. Gastrointest Endosc. junio de 2019;89(6):1180-1189.e1.
126. Meier B, Stritzke B, Kuellmer A, Zervoulakos P, Huebner GH, Repp M, et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Full-Thickness Resection in the Colorectum: Results From the German Colonic FTRD Registry. Am J Gastroenterol. diciembre de 2020;115(12):1998-2006.
127. Zwager LW, Mueller J, Stritzke B, Montazeri NSM, Caca K, Dekker E, et al. Adverse events of endoscopic full-thickness resection: results from the German and Dutch nationwide colorectal FTRD registry. Gastrointest Endosc. abril de 2023;97(4):780-789.e4.
128. Barbaro F, Papparella LG, Chiappetta MF, Ciuffini C, Fukuchi T, Hamanaka J, et al. Endoscopic full-thickness resection vs. endoscopic submucosal dissection of residual/recurrent colonic lesions on scars: a retrospective Italian and Japanese comparative study. Eur J Gastroenterol Hepatol. febrero de 2024;36(2):162-7.

129. Schmidt A, Beyna T, Schumacher B, Meining A, Richter-Schrag HJ, Messmann H, et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut*. julio de 2018;67(7):1280-9.
130. Nabi Z, Samanta J, Dhar J, Mohan BP, Facciorusso A, Reddy DN. Device-assisted endoscopic full-thickness resection in colorectum: Systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. febrero de 2024;36(2):116-28.
131. Jacques J, Schaefer M, Wallenhorst T, Rösch T, Lépilliez V, Chaussade S, et al. Endoscopic En Bloc Versus Piecemeal Resection of Large Nonpedunculated Colonic Adenomas: A Randomized Comparative Trial. *Ann Intern Med*. enero de 2024;177(1):29-38.
132. Mejia Perez LK, Yang D, Draganov PV, Jawaidd S, Chak A, Dumot J, et al. Endoscopic submucosal dissection vs. endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia in the West: a retrospective study. *Endoscopy*. mayo de 2022;54(05):439-46.
133. Draganov PV, Aihara H, Karasik MS, Ngamruengphong S, Aadam AA, Othman MO, et al. Endoscopic Submucosal Dissection in North America: A Large Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology*. junio de 2021;160(7):2317-2327.e2.
134. Morais R, Libanio D, Dinis Ribeiro M, Ferreira A, Barreiro P, Bourke MJ, et al. Predicting residual neoplasia after a non-curative gastric ESD: validation and modification of the eCura system in the Western setting: the W-eCura score. *Gut*. enero de 2024;73(1):105-17.
135. Yoshida M, Takizawa K, Suzuki S, Koike Y, Nonaka S, Yamasaki Y, et al. Conventional versus traction-assisted endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms: a multicenter, randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc*. mayo de 2018;87(5):1231-40.
136. Kinoshita J, Iguchi M, Maekita T, Wan K, Shimokawa T, Fukatsu K, et al. Efficacy of the traction method for gastric endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc*. agosto de 2024;100(2):307-311.e2.
137. Joseph A, Vantanasiri K, Draganov PV, King W, Maluf-Filho F, Al-Haddad M, et al. Endoscopic submucosal dissection with versus without traction for pathologically staged T1B esophageal cancer: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc*. mayo de 2024;99(5):694-701.
138. Morikawa T, Nemoto D, Kurokawa T, Yamashina T, Hayashi Y, Kitamura M, et al. Multicenter prospective randomized controlled clinical trial comparing the pocket-creation method with and without single-clip traction of colonic endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. agosto de 2024;56(08):583-93.
139. Ichijima R, Ikehara H, Sumida Y, Inada T, Nemoto D, Nakajima Y, et al. Randomized controlled trial comparing conventional and traction endoscopic submucosal dissection for early colon tumor (CONNECT-C trial). *Dig Endosc*. enero de 2023;35(1):86-93.
140. Toya Y, Hatta W, Shimada T, Matsuhashi T, Shiroki T, Sasaki Y, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma with esophageal varices: Multicenter retrospective study. *Dig Endosc*. marzo de 2024;36(3):314-22.
141. Qatomah A, Aihara H. Colorectal endoscopic submucosal dissection in the USA: The current state and future perspectives. *DEN Open*. abril de 2025;5(1):e394.
142. Masgnaux LJ, Grimaldi J, Rivory J, Ponchon T, Yzet C, Wallenhorst T, et al. Endoscopic submucosal dissection assisted by adaptive traction: results of the first 54

- procedures. *Endoscopy*. marzo de 2024;56(03):205-11.
143. Figueiredo M, Yzet C, Wallenhorst T, Rivory J, Rostain F, Schaefer M, et al. Endoscopic submucosal dissection of appendicular lesions is feasible and safe: a retrospective multicenter study (with video). *Gastrointest Endosc*. octubre de 2023;98(4):634-8.
 144. Maselli R, Iacopini F, Azzolini F, Petruzzello L, Manno M, De Luca L, et al. Endoscopic submucosal dissection: Italian national survey on current practices, training and outcomes. *Dig Liver Dis*. enero de 2020;52(1):64-71.
 145. Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection: Will it always be a hyperspecialized skill? *Gastrointest Endosc*. julio de 2024;100(1):140-3.
 146. Hotta K, Osera S, Shinoki K, Imai K, Ito S, Yamaguchi Y, et al. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for cecal tumors involving the ileocecal valve or appendiceal orifice. *J Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2022;37(8):1517-24.
 147. Rodríguez De Santiago E, Van Tilburg L, Deprez PH, Pioche M, Pouw RE, Bourke MJ, et al. Western outcomes of circumferential endoscopic submucosal dissection for early esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc*. abril de 2024;99(4):511-524.e6.
 148. Pimentel-Nunes P, Pioche M, Albéniz E, Berr F, Deprez P, Ebigbo A, et al. Curriculum for endoscopic submucosal dissection training in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. octubre de 2019;51(10):980-92.
 149. Takeuchi Y, Iishi H, Tanaka S, Saito Y, Ikematsu H, Kudo S ei, et al. Factors associated with technical difficulties and adverse events of colorectal endoscopic submucosal dissection: retrospective exploratory factor analysis of a multicenter prospective cohort. *Int J Colorectal Dis*. octubre de 2014;29(10):1275-84.
 150. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. junio de 2022;54(06):591-622.
 151. Bahin FF, Heitman SJ, Rasouli KN, Mahajan H, McLeod D, Lee EYT, et al. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Gut*. noviembre de 2018;67(11):1965-73.
 152. Sekiguchi M, Igarashi A, Mizuguchi Y, Takamaru H, Yamada M, Sakamoto T, et al. Cost-effectiveness analysis of endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors: Endoscopic submucosal dissection versus piecemeal endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. marzo de 2022;34(3):553-68.
 153. Scheer S, Wallenhorst T, Albouys J, Olivier R, Dahan M, Pauliat E, et al. Endoscopic submucosal dissection or piecemeal endoscopic mucosal resection for large superficial colorectal lesions: A cost effectiveness study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. junio de 2022;46(6):101969.
 154. Nass KJ, Zwager LW, Van Der Vlugt M, Dekker E, Bossuyt PMM, Ravindran S, et al. Novel classification for adverse events in GI endoscopy: the AGREE classification. *Gastrointest Endosc*. junio de 2022;95(6):1078-1085.e8.
 155. Hatta W, Koike T, Abe H, Ogata Y, Saito M, Jin X, et al. Recent approach for preventing complications in upper gastrointestinal endoscopic submucosal dissection. *DEN Open*. abril de 2022;2(1):e60.
 156. Bar-Yishay I, Shahidi N, Gupta S, Vosko S, Van Hattem WA, Schoeman S,

et al. Outcomes of Deep Mural Injury After Endoscopic Resection: An International Cohort of 3717 Large Non-Pedunculated Colorectal Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2022;20(2):e139-47.

157. Fukuhara S, Kato M, Iwasaki E, Sasaki M, Tsutsumi K, Kiguchi Y, et al. Management of perforation related to endoscopic submucosal dissection for superficial duodenal epithelial tumors. *Gastrointest Endosc.* mayo de 2020;91(5):1129-37.

158. Yang C, Hung H, Chen P. Risk factors for perforation during colorectal endoscopic submucosal dissection. *Adv Dig Med.* diciembre de 2023;10(4):206-14.

159. Lee H, Cheoi KS, Chung H, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Clinical features and predictive factors of coagulation syndrome after endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasm. *Gastric Cancer.* enero de 2012;15(1):83-90.

160. Park JY, Kim MS, Kim BJ, Kim JG. Influence of Procedural Volume on the Outcome of Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: A Nationwide Population-Based Study Using Administrative Data. *Gastroenterology.* abril de 2024;166(4):680-689.e4.

161. Lin N, Lin J, Gong J. Risk factors of postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* diciembre de 2021;100(51):e28396.

162. Shi Q, Ju H, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen T, et al. Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy.* mayo de 2014;46(08):640-4.

163. Coda S, Oda I, Gotoda T, Yokoi C, Kikuchi T, Ono H. Risk factors for cardiac and pyloric stenosis after endoscopic submucosal dissection, and efficacy of endoscopic balloon dilation treatment. *Endoscopy.* mayo de 2009;41(05):421-6.

164. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Uchida S, Ishigaki S, Tsukagoshi H, et al. Risk of perforation during dilation for esophageal strictures after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy.* marzo de 2011;43(03):184-9.

165. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, et al. A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol.* diciembre de 2015;15(1):1.

166. Yang J, Wang X, Li Y, Lu G, Lu X, Guo D, et al. Efficacy and safety of steroid in the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: A network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* junio de 2019;34(6):985-95.

167. Zhang B zhen, Zhang Y, Wang Y dan, Liao Y, Zhang J jing, Wu Y fan, et al. Stent placement to prevent strictures after esophageal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* septiembre de 2021;34(9):doab015.

168. Wen J, Lu Z, Linghu E, Yang Y, Yang J, Wang S, et al. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection with the injection of botulinum toxin type A. *Gastrointest Endosc.* octubre de 2016;84(4):606-13.

169. Zhang Y, Yan X, Huang Y, Nie D, Wang Y, Chang H, et al. Efficacy of oral steroid gel in preventing esophageal stricture after extensive endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial. *Surg Endosc.* enero de 2022;36(1):402-12.

170. Oumrani S, Barret M, Beuvon F, Nicco C, Chêne C, Batteux F, et al. Prevention of esophageal stricture after circumferential endoscopic submucosal dissection using a modified self-assembling peptide. *Dis Esophagus.* agosto de 2021;34(8):doaa133.

171. Papaefthymiou A, Gkolfakis P, Basiliya K, Ramai D, Tziatzios G, Sehgal V, et al. Success rates of fixation techniques on prevention of esophageal stent migration: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. enero de 2024;56(01):22-30.
172. Yoshida M, Takizawa K, Nonaka S, Shichijo S, Suzuki S, Sato C, et al. Conventional versus traction-assisted endoscopic submucosal dissection for large esophageal cancers: a multicenter, randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc*. enero de 2020;91(1):55-65.e2.
173. Albéniz E, Álvarez MA, Espinós JC, Nogales O, Guarner C, Alonso P, et al. Clip Closure After Resection of Large Colorectal Lesions With Substantial Risk of Bleeding. *Gastroenterology*. noviembre de 2019;157(5):1213-1221.e4.
174. Burgess NG, Williams SJ, Hourigan LF, Brown GJ, Zanati SA, Singh R, et al. A Management Algorithm Based on Delayed Bleeding After Wide-Field Endoscopic Mucosal Resection of Large Colonic Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2014;12(9):1525-33.
175. Sonnenberg A. Management of Delayed Postpolypectomy Bleeding: A Decision Analysis. *Am J Gastroenterol*. marzo de 2012;107(3):339-42.
176. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, Elmunzer BJ, et al. Clip Closure Prevents Bleeding After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. octubre de 2019;157(4):977-984.e3.
177. Gupta S, Sidhu M, Shahidi N, Vosko S, McKay O, Bahin FF, et al. Effect of prophylactic endoscopic clip placement on clinically significant post-endoscopic mucosal resection bleeding in the right colon: a single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2022;7(2):152-60.
178. Feagins LA, Smith AD, Kim D, Halai A, Duttala S, Chebaa B, et al. Efficacy of Prophylactic Hemoclips in Prevention of Delayed Post-Polypectomy Bleeding in Patients With Large Colonic Polyps. *Gastroenterology*. octubre de 2019;157(4):967-976.e1.
179. Liaquat H, Rohn E, Rex DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc*. marzo de 2013;77(3):401-7.
180. Shah ED, Pohl H, Rex DK, Morales SJ, Feagins LA, Law R. Routine Prophylactic Clip Closure Is Cost Saving After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Medicare Population. *Gastroenterology*. marzo de 2020;158(4):1164-1166.e3.
181. Albéniz E, Enguita-Germán M, Gimeno-García AZ, Herreros De Tejada A, Nogales O, Espinós JC, et al. The Answer to “When to Clip” After Colorectal Endoscopic Mucosal Resection Based on a Cost-Effectiveness Analysis. *Am J Gastroenterol*. febrero de 2021;116(2):311-8.
182. Parikh ND, Zanocco K, Keswani RN, Gawron AJ. A Cost-efficacy Decision Analysis of Prophylactic Clip Placement After Endoscopic Removal of Large Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. octubre de 2013;11(10):1319-24.
183. Albéniz E, Gimeno-García AZ, Fraile M, Ibáñez B, Guarner-Argente C, Alonso-Aguirre P, et al. Clinical validation of risk scoring systems to predict risk of delayed bleeding after EMR of large colorectal lesions. *Gastrointest Endosc*. abril de 2020;91(4):868-878.e3.
184. Ortiz O, Rex DK, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, et al. Factors associated with complete clip closure after endoscopic mucosal resection of large

- colorectal polyps. *Endoscopy*. noviembre de 2021;53(11):1150-9.
185. Swan MP, Bourke MJ, Moss A, Williams SJ, Hopper A, Metz A. The target sign: an endoscopic marker for the resection of the muscularis propria and potential perforation during colonic endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. enero de 2011;73(1):79-85.
 186. Gupta S, Vosko S, Shahidi N, O'Sullivan T, Cronin O, Whitfield A, et al. Endoscopic resection-related colorectal strictures: risk factors, management, and long-term outcomes. *Endoscopy*. noviembre de 2023;55(11):1010-8.
 187. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc*. agosto de 2010;72(2):255-264.e2.
 188. Park HC, Kim DH, Gong EJ, Na HK, Ahn JY, Lee JH, et al. Ten-year experience of esophageal endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms in a single center. *Korean J Intern Med*. noviembre de 2016;31(6):1064-72.
 189. Park JS, Youn YH, Park JJ, Kim JH, Park H. Clinical Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Squamous Neoplasms. *Clin Endosc*. marzo de 2016;49(2):168-75.
 190. Yamashina T, Ishihara R, Uedo N, Nagai K, Matsui F, Kawada N, et al. Safety and curative ability of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers at least 50 mm in diameter. *Dig Endosc*. julio de 2012;24(4):220-5.
 191. Nishizawa T, Suzuki H. Long-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. octubre de 2020;12(10):2849.
 192. Guo HM. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. mayo de 2014;20(18):5540.
 193. Takeuchi M, Suda K, Hamamoto Y, Kato M, Mayanagi S, Yoshida K, et al. Technical feasibility and oncologic safety of diagnostic endoscopic resection for superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. septiembre de 2018;88(3):456-65.
 194. Min YW, Lee H, Song BG, Min BH, Kim HK, Choi YS, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Gastrointest Endosc*. octubre de 2018;88(4):624-33.
 195. Zhang T, Wang H, Jin T, Wu Z, Li X, Zhang Q. Endoscopic submucosal dissection versus surgery for T1b esophageal carcinoma: a single-center retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. mayo de 2024;150(5):248.
 196. An W, Liu MY, Zhang J, Cui YP, Gao J, Wang LP, et al. Endoscopic submucosal dissection versus esophagectomy for early esophageal squamous cell carcinoma with tumor invasion to different depths. *Am J Cancer Res*. septiembre de 2020;10(9):2977-92.
 197. Ikeda A, Hoshi N, Yoshizaki T, Fujishima Y, Ishida T, Morita Y, et al. Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) with Additional Therapy for Superficial Esophageal Cancer with Submucosal Invasion. *Intern Med*. noviembre de 2015;54(22):2803-13.
 198. Du J, Bao Z, Liang T, Zhao H, Zhao J, Xu R, et al. Risk factors for metachronous esophageal squamous cell carcinoma after endoscopic or surgical resection of esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. septiembre de 2023;13:1241572.

199. Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* junio de 2018;87(6):1383-93.
200. Daoud DC, Suter N, Durand M, Bouin M, Faulques B, Renteln DV. Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* junio de 2018;24(23):2518-36.
201. Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, et al. A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol.* octubre de 2009;39(10):638-43.
202. Murakami Y, Takahashi I, Nishibuchi I, Doi Y, Okabe T, Kenjo M, et al. Long-term results of definitive concurrent chemoradiotherapy for patients with esophageal submucosal cancer (T1bN0M0). *Int J Clin Oncol.* octubre de 2015;20(5):897-904.
203. Nakajo K, Yoda Y, Hori K, Takashima K, Sinmura K, Oono Y, et al. Technical feasibility of endoscopic submucosal dissection for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc.* octubre de 2018;88(4):637-46.
204. Ishihara R, Arima M, Iizuka T, Oyama T, Katada C, Kato M, et al. Endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines for esophageal cancer. *Dig Endosc.* mayo de 2020;32(4):452-93.
205. Codipilly DC, Dhaliwal L, Oberoi M, Gandhi P, Johnson ML, Lansing RM, et al. Comparative Outcomes of Cap Assisted Endoscopic Resection and Endoscopic Submucosal Dissection in Dysplastic Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* enero de 2022;20(1):65-73.e1.
206. Han C, Sun Y. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* abril de 2021;34(4):doaa081.
207. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut.* mayo de 2017;66(5):783-93.
208. Raman V, Jawitz OK, Voigt SL, Yang CFJ, Harpole DH, D'Amico TA, et al. The effect of age on survival after endoscopic resection versus surgery for T1a esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* julio de 2020;160(1):295-302.e3.
209. Reddy CA, Tavakkoli A, Chen VL, Korsnes S, Bedi AO, Carrott PW, et al. Long-Term Quality of Life Following Endoscopic Therapy Compared to Esophagectomy for Neoplastic Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci.* mayo de 2021;66(5):1580-7.
210. Marino KA, Sullivan JL, Weksler B. Esophagectomy versus endoscopic resection for patients with early-stage esophageal adenocarcinoma: A National Cancer Database propensity-matched study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mayo de 2018;155(5):2211-2218.e1.
211. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölcher AH. Comparison Between Endoscopic and Surgical Resection of Mucosal Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus At Two High-Volume Centers. *Ann Surg.* julio de 2011;254(1):67-72.
212. Prasad GA, Wu TT, Wagle DA, Buttar NS, Wongkeesong L, Dunagan KT, et al. Endoscopic and Surgical Treatment of Mucosal (T1a) Esophageal Adenocarcinoma in

- Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. septiembre de 2009;137(3):815-23.
213. Yang D, Coman RM, Kahaleh M, Waxman I, Wang AY, Sethi A, et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc*. octubre de 2017;86(4):600-7.
214. Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F, Meredith P, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. The safety and efficacy of radiofrequency ablation following endoscopic submucosal dissection for Barrett's neoplasia. *Dis Esophagus*. marzo de 2018;31(3):dox133.
215. Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF, Gupta S, Williams SJ, Tran K, et al. Endoscopic Resection for Barrett's High-Grade Dysplasia and Early Esophageal Adenocarcinoma: An Essential Staging Procedure With Long-Term Therapeutic Benefit. *Am J Gastroenterol*. junio de 2010;105(6):1276-83.
216. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan*. junio de 1968;59(3):251-8.
217. European Chapter of International Gastric Cancer Association, Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, Van Der Post RS, Allum W, et al. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. enero de 2019;22(1):1-9.
218. Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc*. agosto de 2011;25(8):2666-77.
219. Lian J, Chen S, Zhang Y, Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. octubre de 2012;76(4):763-70.
220. Facciorusso A. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. noviembre de 2014;6(11):555.
221. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg*. mayo de 2010;97(6):868-71.
222. Kishida Y, Takizawa K, Kakushima N, Kawata N, Yoshida M, Yabuuchi Y, et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgery in elderly patients with early gastric cancer of relative indication for endoscopic resection. *Dig Endosc*. marzo de 2022;34(3):497-507.
223. Abdelfatah MM, Barakat M, Ahmad D, Ibrahim M, Ahmed Y, Kurdi Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. abril de 2019;31(4):418-24.
224. Liu Q, Ding L, Qiu X, Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. enero de 2020;73:28-41.
225. Gu L, Khadaroo PA, Chen L, Li X, Zhu H, Zhong X, et al. Comparison of Long-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection and Surgery for Early Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. julio de 2019;23(7):1493-501.
226. Li H, Feng LQ, Bian YY, Yang LL, Liu DX, Huo ZB, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with surgical gastrectomy for early gastric cancer:

- An updated meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.* febrero de 2019;11(2):161-71.
227. Choi JH, Kim ES, Lee YJ, Cho KB, Park KS, Jang BK, et al. Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* agosto de 2015;82(2):299-307.
228. Libânio D, Braga V, Ferraz S, Castro R, Lage J, Pita I, et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy.* enero de 2019;51(01):30-9.
229. Kim SG, Ji SM, Lee NR, Park SH, You JH, Choi IJ, et al. Quality of Life after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Gut Liver.* enero de 2017;11(1):87-92.
230. Kim YI, Kim YA, Kim CG, Ryu KW, Kim YW, Sim JA, et al. Serial intermediate-term quality of life comparison after endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer patients. *Surg Endosc.* abril de 2018;32(4):2114-22.
231. Xu X, Zheng G, Gao N, Zheng Z. Long-term outcomes and clinical safety of expanded indication early gastric cancer treated with endoscopic submucosal dissection versus surgical resection: a meta-analysis. *BMJ Open.* diciembre de 2022;12(12):e055406.
232. Meng ZW, Bishay K, Vaska M, Ruan Y, Al-Haddad MA, Elhanafi SE, et al. Endoscopic Submucosal Dissection Versus Surgery or Endoscopic Mucosal Resection for Metachronous Early Gastric Cancer: a Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* noviembre de 2023;27(11):2628-39.
233. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How Commonly Is the Diagnosis of Gastric Low Grade Dysplasia Upgraded following Endoscopic Resection? A Meta-Analysis. Gao JX, editor. *PLOS ONE.* julio de 2015;10(7):e0132699.
234. Keswani RN, Law R, Ciolino JD, Lo AA, Gluskin AB, Bentrem DJ, et al. Adverse events after surgery for nonmalignant colon polyps are common and associated with increased length of stay and costs. *Gastrointest Endosc.* agosto de 2016;84(2):296-303.e1.
235. Mandarino FV, Medas R, Gauci JL, Kerrison C, Whitfield A, Gupta S, et al. Endoscopic mucosal resection for large non-pedunculated colorectal polyps: staying on track with a safe, effective and cost-efficient technique. *Gut.* diciembre de 2023;gutjnl-2023-331402.
236. Law R, Das A, Gregory D, Komanduri S, Muthusamy R, Rastogi A, et al. Endoscopic resection is cost-effective compared with laparoscopic resection in the management of complex colon polyps: an economic analysis. *Gastrointest Endosc.* junio de 2016;83(6):1248-57.
237. Patel M, Haque M, Kohli D, Mutha P, Shah SA, Fernandez L, et al. Endoscopic resection reduces morbidity when compared to surgery in veterans with large and complex colorectal polyps. *Surg Endosc.* marzo de 2021;35(3):1164-70.
238. Cohan JN, Donahue C, Pantel HJ, Ricciardi R, Kleiman DA, Read TE, et al. Endoscopic Step Up: A Colon-Sparing Alternative to Colectomy to Improve Outcomes and Reduce Costs for Patients With Advanced Neoplastic Polyps. *Dis Colon Rectum.* junio de 2020;63(6):842-9.
239. Jayanna M, Burgess NG, Singh R, Hourigan LF, Brown GJ, Zanati SA, et al. Cost Analysis of Endoscopic Mucosal Resection vs Surgery for Large Laterally Spreading Colorectal Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2016;14(2):271-

278.e2.

240. Overwater A, Kessels K, Elias SG, Backes Y, Spanier BWM, Seerden TCJ, et al. Endoscopic resection of high-risk T1 colorectal carcinoma prior to surgical resection has no adverse effect on long-term outcomes. *Gut*. febrero de 2018;67(2):284-90.
241. Wang N, Shu L, Liu S, Yang L, Bai T, Shi Z, et al. Comparing endoscopic mucosal resection with endoscopic submucosal dissection in colorectal adenoma and tumors: Meta-analysis and system review. Aurello P, editor. *PLOS ONE*. septiembre de 2023;18(9):e0291916.
242. Kumarasinghe MP, Bourke MJ, Brown I, Draganov PV, McLeod D, Streutker C, et al. Pathological assessment of endoscopic resections of the gastrointestinal tract: a comprehensive clinicopathologic review. *Mod Pathol*. junio de 2020;33(6):986-1006.
243. Cho JY, Kim YS, Jung IS, Ryu CB, Lee MS, Shim CS, et al. Controversy concerning the cutoff value for depth of submucosal invasion after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Endoscopy*. abril de 2006;38(4):429-30; author reply 430.
244. Haboubi N, Salmo E. Are we accurately measuring the depth of the submucosal invasion in early colorectal cancer by equating the Kikuchi submucosa levels with distances measured in fractions of a millimetre? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. julio de 2013;15(7):775-7.
245. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol*. junio de 2004;39(6):534-43.
246. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. febrero de 2018;23(1):1-34.
247. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. enero de 2023;26(1):1-25.
248. Kouyama Y, Kudo SE, Miyachi H, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, et al. Practical problems of measuring depth of submucosal invasion in T1 colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. enero de 2016;31(1):137-46.
249. Gotink AW, Ten Kate FJ, Doukas M, Wijnhoven BP, Bruno MJ, Looijenga LH, et al. Do pathologists agree with each other on the histological assessment of pT1b oesophageal adenocarcinoma? *United Eur Gastroenterol J*. marzo de 2019;7(2):261-9.
250. Wolfson P, Ho KMA, Wilson A, McBain H, Hogan A, Lipman G, et al. Endoscopic eradication therapy for Barrett's esophagus-related neoplasia: a final 10-year report from the UK National HALO Radiofrequency Ablation Registry. *Gastrointest Endosc*. agosto de 2022;96(2):223-33.
251. Desai M, Saligram S, Gupta N, Vennalaganti P, Bansal A, Choudhary A, et al. Efficacy and safety outcomes of multimodal endoscopic eradication therapy in Barrett's esophagus-related neoplasia: a systematic review and pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. marzo de 2017;85(3):482-495.e4.
252. Canto MI, Trindade AJ, Abrams J, Rosenblum M, Dumot J, Chak A, et al. Multifocal Cryoballoon Ablation for Eradication of Barrett's Esophagus-Related Neoplasia: A Prospective Multicenter Clinical Trial. *Am J Gastroenterol*. noviembre de 2020;115(11):1879-90.
253. Peerally MF, Bhandari P, Ragunath K, Barr H, Stokes C, Haidry R, et al.

- Radiofrequency ablation compared with argon plasma coagulation after endoscopic resection of high-grade dysplasia or stage T1 adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a randomized pilot study (BRIDE). *Gastrointest Endosc.* abril de 2019;89(4):680-9.
254. Phoa KN, Van Vilsteren FGI, Weusten BLAM, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K, et al. Radiofrequency Ablation vs Endoscopic Surveillance for Patients With Barrett Esophagus and Low-Grade Dysplasia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* marzo de 2014;311(12):1209.
255. Omar M, Thaker AM, Wani S, Simon V, Ezekwe E, Boniface M, et al. Anatomic location of Barrett's esophagus recurrence after endoscopic eradication therapy: development of a simplified surveillance biopsy strategy. *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2019;90(3):395-403.
256. Fleischer D, Overholt B, Sharma V, Reymunde A, Kimmey M, Chuttani R, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy.* septiembre de 2010;42(10):781-9.
257. Benech N, O'Brien JM, Barret M, Jacques J, Rahmi G, Perrod G, et al. Endoscopic resection of Barrett's adenocarcinoma: Intramucosal and low-risk tumours are not associated with lymph node metastases. *United Eur Gastroenterol J.* abril de 2021;9(3):362-9.
258. Cotton CC, Wolf WA, Overholt BF, Li N, Lightdale CJ, Wolfsen HC, et al. Late Recurrence of Barrett's Esophagus After Complete Eradication of Intestinal Metaplasia is Rare: Final Report From Ablation in Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia Trial. *Gastroenterology.* septiembre de 2017;153(3):681-688.e2.
259. He T, Sundararajan V, Clark NJ, Slavin J, Tsoi EH, Thompson AJ, et al. Location and appearance of dysplastic Barrett's esophagus recurrence after endoscopic eradication therapy: no additional yield from random biopsy sampling neosquamous mucosa. *Gastrointest Endosc.* noviembre de 2023;98(5):722-32.
260. Larghi A, Lightdale C, Ross A, Fedi P, Hart J, Rotterdam H, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy.* agosto de 2007;39(12):1086-91.
261. Van Munster S, Nieuwenhuis E, Weusten BLAM, Alvarez Herrero L, Bogte A, Alkhalaf A, et al. Long-term outcomes after endoscopic treatment for Barrett's neoplasia with radiofrequency ablation ± endoscopic resection: results from the national Dutch database in a 10-year period. *Gut.* febrero de 2022;71(2):265-76.
262. Sawas T, Alsawas M, Bazerbachi F, Iyer PG, Wang KK, Murad MH, et al. Persistent intestinal metaplasia after endoscopic eradication therapy of neoplastic Barrett's esophagus increases the risk of dysplasia recurrence: meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* mayo de 2019;89(5):913-925.e6.
263. Sami SS, Ravindran A, Kahn A, Snyder D, Santiago J, Ortiz-Fernandez-Sordo J, et al. Timeline and location of recurrence following successful ablation in Barrett's oesophagus: an international multicentre study. *Gut.* agosto de 2019;68(8):1379-85.
264. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, Di Pietro M, Pech O, Spaander MCW, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* diciembre de 2023;55(12):1124-46.
265. Forbes N, Elhanafi SE, Al-Haddad MA, Thosani NC, Draganov PV, Othman MO, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers:

- summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2023;98(3):271-84.
266. Ye B, Zhang X, Su Y, Hao S, Teng H, Guo X, et al. The possibility of endoscopic treatment of cN0 submucosal esophageal cancer: results from a surgical cohort. *Surg Endosc.* febrero de 2021;35(2):593-601.
267. Wang CY, Chen BH, Lee CH, Le PH, Tsou YK, Lin CH. cT1N0M0 Esophageal Squamous Cell Carcinoma Invades the Muscularis Mucosa or Submucosa: Comparison of the Results of Endoscopic Submucosal Dissection and Esophagectomy. *Cancers.* enero de 2022;14(2):424.
268. Steyerberg EW, Neville BA, Koppert LB, Lemmens VEPP, Tilanus HW, Coebergh JWW, et al. Surgical Mortality in Patients With Esophageal Cancer: Development and Validation of a Simple Risk Score. *J Clin Oncol.* septiembre de 2006;24(26):4277-84.
269. Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, Masui K, Sasaki N, Shimizu D, et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach. *Radiat Oncol.* diciembre de 2018;13(1):246.
270. Chen Y, Wang YY, Dai L, Chen MW. Long-term survival in esophagectomy for early-stage esophageal cancer versus endoscopic resection plus additional chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* agosto de 2023;15(8):4387-95.
271. Kawaguchi G, Sasamoto R, Abe E, Ohta A, Sato H, Tanaka K, et al. The effectiveness of endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer. *Radiat Oncol.* diciembre de 2015;10(1):31.
272. Ortigão R, Figueirôa G, Frazzoni L, Pimentel-Nunes P, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, et al. Risk factors for gastric metachronous lesions after endoscopic or surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* septiembre de 2022;54(09):892-901.
273. Suzuki H, Ono H, Hirasawa T, Takeuchi Y, Ishido K, Hoteya S, et al. Long-term Survival After Endoscopic Resection For Gastric Cancer: Real-world Evidence From a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2023;21(2):307-318.e2.
274. Rei A, Ortigão R, Pais M, Afonso LP, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, et al. Metachronous lesions after gastric endoscopic submucosal dissection: first assessment of the FAMISH prediction score. *Endoscopy.* octubre de 2023;55(10):909-17.
275. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, Kawata N, Takahashi A, Yoshifuku Y, et al. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: “eCura system”. *Am J Gastroenterol.* junio de 2017;112(6):874-81.
276. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. *Endoscopy.* agosto de 2020;52(08):687-700.
277. Mangas-Sanjuan C, Jover R, Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Balaguer F, Bessa X, et al. Vigilancia tras resección de pólipos de colon y de cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol.* marzo de 2019;42(3):188-201.
278. Winawer SJ, Zauber AG, O’Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized Comparison of Surveillance Intervals after Colonoscopic Removal of Newly Diagnosed Adenomatous Polyps. *N Engl J Med.* abril de 1993;328(13):901-6.

279. Belderbos T, Leenders M, Moons L, Siersema P. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. marzo de 2014;46(05):388-402.
280. Tate D, Desomer L, Hourigan L, Moss A, Singh R, Bourke M. Two-stage endoscopic mucosal resection is a safe and effective salvage therapy after a failed single-session approach. *Endoscopy*. septiembre de 2017;49(09):888-98.
281. Ichimasa K, Kudo S ei, Mori Y, Misawa M, Matsudaira S, Kouyama Y, et al. Artificial intelligence may help in predicting the need for additional surgery after endoscopic resection of T1 colorectal cancer. *Endoscopy*. marzo de 2018;50(03):230-40.
282. Dykstra MA, Gimon TI, Ronksley PE, Buie WD, MacLean AR. Classic and Novel Histopathologic Risk Factors for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. septiembre de 2021;64(9):1139-50.
283. Ebbenhøj AL, Jørgensen LN, Krarup PM, Smith HG. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *Br J Surg*. julio de 2021;108(7):769-76.
284. Bosch S, Teerenstra S, De Wilt J, Cunningham C, Nagtegaal I. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. julio de 2013;45(10):827-41.
285. Dang H, Dekkers N, Le Cessie S, Van Hooft JE, Van Leerdam ME, Oldenburg PP, et al. Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2022;20(2):e298-314.
286. Backes Y, De Vos Tot Nederveen Cappel WH, Van Bergeijk J, Ter Borg F, Schwartz MP, Spanier BWM, et al. Risk for Incomplete Resection after Macroscopic Radical Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. mayo de 2017;112(5):785-96.
287. Vermeer NCA, Backes Y, Snijders HS, Bastiaannet E, Liefers GJ, Moons LMG, et al. National cohort study on postoperative risks after surgery for submucosal invasive colorectal cancer. *BJS Open*. abril de 2019;3(2):210-7.
288. Antonelli G, Vanella G, Orlando D, Angeletti S, Di Giulio E. Recurrence and cancer-specific mortality after endoscopic resection of low- and high-risk pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. octubre de 2019;90(4):559-569.e3.
289. Santos-Antunes J, Pioche M, Ramos-Zabala F, Cecinato P, Gallego Rojo FJ, Barreiro P, et al. Risk of residual neoplasia after a noncurative colorectal endoscopic submucosal dissection for malignant lesions: a multinational study. *Endoscopy*. marzo de 2023;55(03):235-44.
290. Jeong JU, Nam TK, Kim HR, Shim HJ, Kim YH, Yoon MS, et al. Adjuvant chemoradiotherapy instead of revision radical resection after local excision for high-risk early rectal cancer. *Radiat Oncol*. diciembre de 2016;11(1):114.
291. Sasaki T, Ito Y, Ohue M, Kanemitsu Y, Kobatake T, Ito M, et al. Postoperative Chemoradiotherapy After Local Resection for High-Risk T1 to T2 Low Rectal Cancer: Results of a Single-Arm, Multi-Institutional, Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. septiembre de 2017;60(9):914-21.
292. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. marzo de

2010;42(04):265-71.

293. Fan X, Wu Q, Li R, Chen W, Xie H, Zhao X, et al. Clinical benefit of tunnel endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cancer: a multicenter, randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2022;96(3):436-44.
294. Van Munster SN, Verheij EPD, Nieuwenhuis EA, Offerhaus JGJA, Meijer SL, Brosens LAA, et al. Extending treatment criteria for Barrett's neoplasia: results of a nationwide cohort of 138 endoscopic submucosal dissection procedures. *Endoscopy.* junio de 2022;54(06):531-41.
295. Berger A, Rahmi G, Perrod G, Pioche M, Canard JM, Cesbron-Métivier E, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter Western study. *Endoscopy.* abril de 2019;51(04):298-306.
296. Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc.* febrero de 2009;69(2):350-5.
297. Costa RS, Ferreira A, Leal T, Costa D, Rolanda C, Gonçalves R. Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Superficial Epithelial Gastric Neoplasia in a Portuguese Centre. *GE - Port J Gastroenterol.* marzo de 2019;26(2):90-8.
298. Petruzzello L, Campanale M, Spada C, Ricci R, Hassan C, Gullo G, et al. Endoscopic submucosal dissection of gastric superficial neoplastic lesions: a single Western center experience. *United Eur Gastroenterol J.* marzo de 2018;6(2):203-12.
299. Tate DJ, Klein A, Sidhu M, Desomer L, Awadie H, Lee EYT, et al. Endoscopic submucosal dissection for suspected early gastric cancer: absolute versus expanded criteria in a large Western cohort (with video). *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2019;90(3):467-479.e4.
300. Aslan F, Alper E, Cekic C, Yurtlu DA, Ekinci N, Arabul M, et al. Endoscopic submucosal dissection in gastric lesions: the 100 cases experience from a tertiary reference center in West. *Scand J Gastroenterol.* marzo de 2015;50(3):368-75.
301. Probst A, Schneider A, Schaller T, Anthuber M, Ebigbo A, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients? *Endoscopy.* septiembre de 2017;49(09):855-65.
302. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* abril de 2019;51(04):365-88.
303. Najmeh S, Cools-Lartigue J, Mueller C, Ferri LE. Comparing Laparoscopic to Endoscopic Resections for Early Gastric Cancer in a High Volume North American Center. *J Gastrointest Surg.* septiembre de 2016;20(9):1547-53.
304. Libânio D, Braga V, Ferraz S, Castro R, Lage J, Pita I, et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy.* enero de 2019;51(01):30-9.
305. Gong EJ, Lee JH, Jung K, Cho CJ, Na HK, Ahn JY, et al. Characteristics of Missed Simultaneous Gastric Lesions Based on Double-Check Analysis of the Endoscopic Image. *Clin Endosc.* mayo de 2017;50(3):261-9.
306. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and

- meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* septiembre de 2016;28(9):1041-9.
307. Kawamura T, Wada H, Sakiyama N, Ueda Y, Shirakawa A, Okada Y, et al. Examination time as a quality indicator of screening upper gastrointestinal endoscopy for asymptomatic examinees. *Dig Endosc.* julio de 2017;29(5):569-75.
308. Dong L, Zhang X, Xuan Y, Xiong P, Ning Y, Zhang B, et al. Relationship between observation time and detection rate of focal lesions in Esophagogastroduodenoscopy: a single-center, retrospective study. *BMC Gastroenterol.* febrero de 2024;24(1):75.
309. Gao Y, Cai MX, Tian B, Lin H, Jiang ZY, Yang XC, et al. Setting 6-Minute Minimal Examination Time Improves the Detection of Focal Upper Gastrointestinal Tract Lesions During Endoscopy: A Multicenter Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol.* agosto de 2023;14(8):e00612.
310. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* agosto de 2016;48(09):843-64.
311. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, Saxena N, Salim A, Tay A, et al. Longer Examination Time Improves Detection of Gastric Cancer During Diagnostic Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* marzo de 2015;13(3):480-487.e2.
312. Park JM, Huo SM, Lee HH, Lee BI, Song HJ, Choi MG. Longer Observation Time Increases Proportion of Neoplasms Detected by Esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology.* agosto de 2017;153(2):460-469.e1.
313. Kim JH, Nam HS, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, et al. Risk factors associated with difficult gastric endoscopic submucosal dissection: predicting difficult ESD. *Surg Endosc.* abril de 2017;31(4):1617-26.
314. Nagata M, Fujikawa T, Munakata H. Comparing a conventional and a spring-and-loop with clip traction method of endoscopic submucosal dissection for superficial gastric neoplasms: a randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc.* mayo de 2021;93(5):1097-109.
315. Zhou PH, Schumacher B, Yao LQ, Xu MD, Nordmann T, Cai MY, et al. Conventional vs. waterjet-assisted endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* septiembre de 2014;46(10):836-43.
316. Liu Y, Shi M, Ren J, Zhou X li, Liu S. Effectiveness of underwater endoscopic mucosal resection versus conventional endoscopic mucosal resection for 10 to 20 mm colorectal polyps: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* octubre de 2020;99(44):e23041.
317. Chandan S, Khan SR, Kumar A, Mohan BP, Ramai D, Kassab LL, et al. Efficacy and histologic accuracy of underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for large (>20 mm) colorectal polyps: a comparative review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2021;94(3):471-482.e9.
318. Li P, Ma B, Gong S, Zhang X, Li W. Underwater endoscopic mucosal resection for colorectal lesions: a meta-analysis. *Surg Endosc.* junio de 2021;35(6):3003-13.
319. Lenz L, Martins B, Andrade De Paulo G, Kawaguti FS, Baba ER, Uemura RS, et al. Underwater versus conventional EMR for nonpedunculated colorectal lesions: a randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc.* marzo de 2023;97(3):549-58.
320. Nagl S, Ebigbo A, Goelder SK, Roemmele C, Neuhaus L, Weber T, et al. Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Large Sessile or Flat Colorectal Polyps: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.*

noviembre de 2021;161(5):1460-1474.e1.

321. Sidhu M, Tate D, Desomer L, Brown G, Hourigan L, Lee E, et al. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. *Endoscopy*. julio de 2018;50(07):684-92.
322. Schenck RJ, Jahann DA, Patrie JT, Stelow EB, Cox DG, Uppal DS, et al. Underwater endoscopic mucosal resection is associated with fewer recurrences and earlier curative resections compared to conventional endoscopic mucosal resection for large colorectal polyps. *Surg Endosc*. octubre de 2017;31(10):4174-83.
323. Ebigbo A, Mendel R, Scheppach MW, Probst A, Shahidi N, Prinz F, et al. Vessel and tissue recognition during third-space endoscopy using a deep learning algorithm. *Gut*. diciembre de 2022;71(12):2388-90.
324. Fujinami H, Kuraishi S, Teramoto A, Shimada S, Takahashi S, Ando T, et al. Development of a novel endoscopic hemostasis-assisted navigation AI system in the standardization of post-ESD coagulation. *Endosc Int Open*. abril de 2024;12(04):E520-5.
325. Xu M dong, Lu W, Li Q lin, Zhou P hong, Zhong Y shi, Chen W feng, et al. [Application and evaluation of submucosal tunneling endoscopic resection of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg*. julio de 2012;15(7):671-4.
326. Guo Z hui, Gong W, Peng Y, Ye X jie, Zhou D, Huang Y, et al. [Submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumor originating from the muscularis propria layer of the esophagus]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. diciembre de 2011;31(12):2082-4.
327. Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, et al. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy*. febrero de 2012;44(03):225-30.
328. Shichijo S, Uedo N, Sawada A, Hirasawa K, Takeuchi H, Abe N, et al. Endoscopic full-thickness resection for gastric submucosal tumors: Japanese multicenter prospective study. *Dig Endosc*. julio de 2024;36(7):811-21.
329. Simsek C, Kaan HL, Aihara H. Future Directions for Robotic Endoscopy–Artificial Intelligence (AI), Three-Dimensional (3D) Imaging, and Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES). *Tech Innov Gastrointest Endosc*. octubre de 2022;25(1):95-101.
330. Cai Q, Chen H, Hou H, Dong W, Zhang L, Shen M, et al. A novel twin-grasper assisted mucosal inverted closure technique for closing large artificial gastric mucosal defects. *Surg Endosc*. enero de 2024;38(1):460-8.
331. Lee JH, Kedia P, Stavropoulos SN, Carr-Locke D. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Management of Perforations in Gastrointestinal Tract: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2021;19(11):2252-2261.e2.
332. Marin FS, Assaf A, Doumbe-Mandengue P, Abou Ali E, Belle A, Coriat R, et al. Closure of gastrointestinal perforations using an endoloop system and a single-channel endoscope: description of a simple, reproducible, and standardized method. *Surg Endosc*. marzo de 2024;38(3):1600-7.
333. Mao J, Wu G, Liu D. Easy and Feasible Closure for a Large Perforation After Gastric Full-Thickness Resection: Clipping Method with Symmetrical Anchors. *Dig Dis Sci*. abril de 2024;69(4):1073-5.
334. Uozumi T, Abe S, Mizuguchi Y, Sekiguchi M, Toyoshima N, Takamaru H, et al. Endoscopic hand suturing using a modified through-the-scope needle holder for

- mucosal closure after colorectal endoscopic submucosal dissection: Prospective multicenter study (with video). *Dig Endosc.* mayo de 2024;den.14808.
335. Kantsevov SV, Bitner M, Hajiyeveva G, Mirovski PM, Cox ME, Swope T, et al. Endoscopic management of colonic perforations: clips versus suturing closure (with videos). *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2016;84(3):487-93.
336. Canakis A, Deliwala SS, Frohlinger M, Twery B, Canakis JP, Shaik MR, et al. Endoscopic outcomes using a novel through-the-scope tack and suture system for gastrointestinal defect closure: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* agosto de 2024;56(08):605-11.
337. Goto O, Iwakiri K. Excision and closure: Challenge to surgery by endoscopists. *Dig Endosc.* julio de 2024;36(7):822-4.
338. Mohammed A, Gonzaga ER, Hasan MK, Saeed A, Friedland S, Bilal M, et al. Low delayed bleeding and high complete closure rate of mucosal defects with the novel through-the-scope dual-action tissue clip after endoscopic resection of large nonpedunculated colorectal lesions (with video). *Gastrointest Endosc.* enero de 2024;99(1):83-90.e1.
339. Alfarone L, Spadaccini M, Repici A, Hassan C, Maselli R. Management of perforations during endoscopic resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* marzo de 2024;69:101900.
340. Gong Y, Wang J, Chen T, Cheng J, Guo K, Su W, et al. New endoscopic closure technique, “internal traction–assisted suspended closure,” for GI defect closure: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc.* febrero de 2024;99(2):186-192.e1.
341. Agnihotri A, Mitsuhashi S, Holmes I, Kamal F, Chiang A, Loren DE, et al. Randomized trial of gastric and colorectal endoscopic submucosal dissection defect closure comparing a novel through-the-scope suturing system with an over-the-scope suturing system (with video). *Gastrointest Endosc.* febrero de 2024;99(2):237-244.e1.
342. Boškoski I, Orlandini B, Papparella LG, Matteo MV, De Siena M, Pontecorvi V, et al. Robotics and Artificial Intelligence in Gastrointestinal Endoscopy: Updated Review of the Literature and State of the Art. *Curr Robot Rep.* marzo de 2021;2(1):43-54.
343. Chiu PW. Future of full thickness resection – Devices, indications, robotics, what is missing. *Tech Gastrointest Endosc.* enero de 2019;21(1):48-56.
344. Cui Y, Thompson CC, Chiu PWY, Gross SA. Robotics in therapeutic endoscopy (with video). *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2022;96(3):402-10.
345. Kume K. Flexible robotic endoscopy for treating gastrointestinal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* junio de 2023;15(6):434-9.
346. Lam TLN, Chiu PWY. Current Applications of Flexible Endoluminal Robotics for Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Tech Innov Gastrointest Endosc.* octubre de 2022;25(1):88-94.
347. Tada N, Sumiyama K. Robotic Platforms for Therapeutic Flexible Endoscopy: A Literature Review. *Diagnostics.* marzo de 2024;14(6):595.