



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΟΡΘΟΥ**



**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**COLORECTAL ESD**

Ελένη Πετρουλάκη  
MD, MPH

Επιβλέπων:  
**Σπυρίδων Ποταμιάνος**  
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

*Λάρισα, Μάρτιος 2020*

© 2020

Ελένη Πετρουλάκη

ALL RIGHTS RESERVED

[2]

# *Αφιέρωση*

*Στους γονείς μου  
Ιωάννη & Δήμητρα*

*Στον αδερφό μου  
Γιώργο*

## *Ευχαριστίες*

Για την παρούσα εργασία νιώθω έντονα την ανάγκη να ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους που στάθηκαν στο πλευρό μου όλο αυτό το χρονικό διάστημα που αφιέρωσα στην προετοιμασία και συγγραφή αυτής της δουλειάς, άτομα που με την οικειοθελή προσφορά τους, την στήριξή τους και εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου, την υπομονή κι ευγένειά τους βρέθηκαν εκεί για να βοηθήσουν έμπρακτα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ από καρδιάς στην ανιψιά μου, **Δήμητρα Πετρουλάκη**, η οποία παρείχε την βοήθεια της όποτε κι αν αυτό χρειάστηκε αλλά κυρίως ήταν δίπλα μου να μοιράζεται τις αγωνίες μου και να με καθησυχάζει. *"Απ' ό,τι κάλλη έχει άνθρωπος, τα λόγια έχουν τη χάρη, να κάμουσι κάθε καρδιά παρηγοριά να πάρει, κι όπου κατέχει να μιλεί με γνώση και με τρόπο, κάνει και κλαίνε και γελούν τα μάτια των ανθρώπων"* (Ερωτόκριτος, Α' 887-890).

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον φίλο και συνάδερφο, **Δημήτρη Μυλωνάκο**, για την πολύτιμη συμβολή του στην μεταπτυχιακή μου εργασία.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον άνθρωπο χάρις στην καθοδήγηση του οποίου έγινε αυτή η εργασία, στον Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, **κ. Σπυρίδωνα Ποταμιάνο**. Τον ευχαριστώ ειλικρινά διότι χωρίς τις δικές του κατευθύνσεις, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την βοήθεια του σε κάθε εμπόδιο που συνάντησα δεν θα ήταν εφικτή η ολοκλήρωση της μελέτης.

Τις θερμές μου ευχαριστίες κι ευγνωμοσύνη μου στον **κ. Γεώργιο Τζοβάρα**, διευθυντή σπουδών του μεταπτυχιακού προγράμματος «Χειρουργική παχέος εντέρου & ορθού» και Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την αμέριστη βοήθεια και την συμπαράστασή του σ' αυτό το δύσκολο εγχείρημα.

Ευχαριστώ την επιτροπή αξιολόγησης και τους καθηγητές που μου έδωσαν την δυνατότητα να συμμετέχω στο πρόγραμμα αυτό και να αποκομίσω γνώσεις και εμπειρίες τα τελευταία δυο χρόνια.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλους εσάς για τον χρόνο που αφιερώνετε για την ανάγνωση της παρούσας μελέτης.

# Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

## Τίτλος εργασίας:

Ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος διατομή παχέος εντέρου & ορθού

της Ελένης Πετρουλάκη, MD, MPH

Υπό την επίβλεψη του Σπυρίδωνα Ποταμιάνου, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Η ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος διατομή (ESD) είναι η πιο πρωτοποριακή μέθοδος αφαίρεσης καλοήθων και πρώιμων κακοήθων αλλοιώσεων στο παχύ έντερο και το ορθό τα τελευταία χρόνια. Επιτυγχάνει την en bloc εκτομή μίας βλάβης με αποτέλεσμα την ακριβή ιστολογική διάγνωση και μείωση της τοπικής υποτροπής. Στα μειονεκτήματά της συναντάμε το υψηλό ποσοστό επιπλοκών, την αυξημένη χρονική διάρκεια και το εξαιρετικά υψηλό κόστος της. Σημείο κλειδί αποτελεί η εκπαίδευση των ενδοσκόπων προκειμένου να βελτιωθεί το προφίλ ασφάλειας και η αποτελεσματικότητα της ESD ώστε να υιοθετηθεί ευρέως.

## Λέξεις κλειδιά:

Endoscopic submucosal dissection, ESD, colorectal, history of ESD, complications, cost, outcomes, devices, procedure, traction methods, indications, training, learning curve, IBD, equipment, techniques, endoscopic resection, colon cancer, rectal cancer

Ημερομηνία: Μάρτιος 2020

# Summary

Title:

Colorectal ESD

By Eleni Petroulaki, MD, MPH

Under the supervision of Spiros Potamianos, Professor of Gastroenterology Department,  
University of Thessalia

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a new challenging endoscopic technique which enables en bloc resection of large benign and superficial neoplastic lesions of the colo-rectum. ESD results in very low rates of local recurrence and high-quality pathologic specimens for accurate histopathologic diagnosis. The main disadvantages are the high incidence of complications, the extended duration of the procedure and the extremely high cost. The training of the endoscopists is essential in order to improve the safety profile and the effectiveness of the method so as to be widely adopted.

Key words:

Endoscopic submucosal dissection, ESD, colorectal, history of ESD, complications, cost, outcomes, devices, procedure, traction methods, indications, training, learning curve, IBD, equipment, techniques, endoscopic resection, colon cancer, rectal cancer

Date: March 2020

## Περιεχόμενα

<b>1. Εισαγωγή.....</b>	<b>σελ.8</b>
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	σελ.9
<b>2. Πλεονεκτήματα/Αποτελέσματα ESD.....</b>	<b>σελ.10</b>
<b>3. Παράγοντες δυσκολίας διεξαγωγής της ESD.....</b>	<b>σελ.13</b>
<b>4. Ενδείξεις για ESD.....</b>	<b>σελ.15</b>
4.1 Εκτίμηση βάθους διήθησης.....	σελ.18
4.2 Ενδείξεις κατά JGES.....	σελ.22
4.3 Ενδείξεις κατά ESGE.....	σελ.23
4.4 Διαγνωστικοί αλγόριθμοι.....	σελ.24
<b>5. Επιπλοκές ESD.....</b>	<b>σελ.26</b>
5.1 Διάτρηση.....	σελ.26
5.2 Αιμορραγία.....	σελ.31
5.3 Coagulation syndrome.....	σελ.33
5.4 Στένωση.....	σελ.34
<b>6. Υλικά &amp; συσκευές.....</b>	<b>σελ.36</b>
6.1 Ενδοσκόπια.....	σελ.39
6.2 Ενδοσκοπικά μαχαίριδια.....	σελ.39
6.3 Καλύπτρες.....	σελ.42
<b>7. Βασικά βήματα της ESD.....</b>	<b>σελ.44</b>
7.1 Traction methods.....	σελ.46
<b>8. Ειδικά Θέματα.....</b>	<b>σελ.48</b>
8.1 Διαχείριση παρασκευάσματος.....	σελ.48
8.2 ESD σε ημερήσια βάση.....	σελ.49
8.3 ESD σε ανατομικά δύσκολες θέσεις.....	σελ.51
8.4 Το κόστος της ESD.....	σελ.54
8.5 ESD και καμπύλη εκμάθησης.....	σελ.57
8.6 ESD & IBD.....	σελ.59
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>σελ. 62</b>

## 1. Εισαγωγή

Η ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος διατομή (ESD) αποτελεί πρωτοποριακή μέθοδο και την νεότερη εξέλιξη της επεμβατικής ενδοσκόπησης για την αντιμετώπιση καλοήθων και πρώιμων κακοήθων βλαβών του πεπτικού σωλήνα. Βρίσκει εφαρμογή στο στομάχι και τον οισοφάγο και σχετικά πρόσφατα άρχισε να εφαρμόζεται σε αλλοιώσεις του παχέος εντέρου και του ορθού (1).

Κύριο χαρακτηριστικό της είναι η εκτομή σε ένα τμήμα (en bloc) μιας βλάβης με στόχο την επίτευξη υγιών πλευρικών και κάθετων ορίων (Rο εκτομή). Με την ESD επιτυγχάνεται εκτομή σε ένα τμήμα που περιλαμβάνει τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα διατηρώντας άθικτο το μυϊκό χιτώνα. Η φιλοσοφία αυτής της τεχνικής είναι η επίτευξη ακριβούς ιστοπαθολογοανατομικής διάγνωσης με στόχο την μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής. Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι εντέλει η διατήρηση του πάσχοντος οργάνου.

Η ESD αρχικά αναπτύχθηκε για την θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου στην Ιαπωνία στα μέσα προς τέλη της δεκαετίας του '90. Πρωταρχικός σκοπός της ήταν η ευρεία χρήση της ESD για την αντιμετώπιση του πρώιμου γαστρικού και οισοφαγικού καρκίνου που εμφανίζει αυξημένα ποσοστά στην χώρα και την ευρύτερη περιοχή της ανατολής (2). Πολύ σύντομα από την εμφάνισή της, η ESD κέρδισε την αποδοχή του ιατρικού κόσμου και καθιερώθηκε ως πρώτη θεραπευτική επιλογή για τις επιφανειακές αλλοιώσεις του στομάχου και του οισοφάγου με ενθαρρυντικά θεραπευτικά αποτελέσματα. Έτσι, το κόστος της ESD για αυτές τις δύο θέσεις στον πεπτικό σωλήνα καλυπτόταν από το εθνικό σύστημα υγείας. Το ίδιο δεν συνέβη με την ESD για τον πρώιμο κολοορθικό καρκίνο. Η ESD δεν αναγνωρίστηκε ως «gold standard» θεραπευτική μέθοδος για την εξαίρεση των καλοήθων και πρώιμων κακοήθων αλλοιώσεων στο παχύ έντερο και στο ορθό. Οι τεχνικές δυσκολίες που εμφανίστηκαν οδηγούσαν σε υψηλό ποσοστό επιπλοκών, όπως αιμορραγία και διάτρηση και αύξαναν κατά πολύ την μέση διάρκεια διεξαγωγής της. Πολύ αργότερα, τον Απρίλιο του 2012 η ESD για τον κολοορθικό καρκίνο άρχισε να καλύπτεται από το εθνικό σύστημα υγείας της Ιαπωνίας. Η ανάπτυξη νέων εξαρτημάτων, εργαλείων και συσκευών έκανε την διαδικασία της εκτομής αρκετά πιο βαθιά. Η απόκτηση εμπειρίας από την πλευρά των ενδοσκόπων και η ανάπτυξη ικανοτήτων μέσω της στοχευμένης εκπαίδευσής τους αυξάνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ESD. Ο συνδυασμός παροχής υψηλής ποιότητας υπηρεσιών από τους ενδοσκόπους με την ύπαρξη του αναγκαίου εξοπλισμού υψηλής τεχνολογίας οδήγησαν σταδιακά στην μείωση των επιπλοκών. Το προφίλ ασφαλείας της μεθόδου βελτιώθηκε οπότε η ESD χρησιμοποιείται ευρέως στις αλλοιώσεις του κολοορθού τόσο στην Ιαπωνία και τις ανατολικές χώρες όσο και στη Δύση.



## 1.1 Ιστορική αναδρομή

Η ενδοσκοπική θεραπεία των όγκων του πεπτικού σωλήνα έχει μακρά ιστορική πορεία που έχει τις ρίζες της στις αρχές της δεκαετίας του '70. Η εκτομή μέσω ενδοσκόπησης για την θεραπεία των καρκίνων του γαστρεντερικού συστήματος είναι ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας κι ανάπτυξης αφού παρέχει την δυνατότητα χρήσης ελάχιστα επεμβατικών μεθόδων με το μέγιστο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στις μέρες μας, η ενδοσκοπική εκτομή του πρώιμου γαστρικού καρκίνου είναι η κύρια θεραπευτική επιλογή στην Ιαπωνία αλλά και σταδιακά σε παγκόσμιο επίπεδο. Ελάχιστα επεμβατική με χαμηλό κόστος και αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη μ' αυτήν της χειρουργικής εκτομής, η ESD επιτρέπει την ακριβή ιστολογική διάγνωση, τον υπολογισμό του κινδύνου μετάστασης και την μείωση της τοπικής υποτροπής. Ασθενείς με μηδενικό ή ελάχιστο κίνδυνο λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι οι κατάλληλοι υποψήφιοι για ενδοσκοπική εκτομή.

Η πρώτη ενδοσκοπική εκτομή πρώιμου καρκίνου στην ιστορία πραγματοποιήθηκε το 1974 στην Ιαπωνία. Πιο συγκεκριμένα, επρόκειτο για ενδοσκοπική πολυεκτομή για την θεραπεία έμμισχου πρώιμου πολύποδα που αφορούσε γαστρικό καρκίνο. Λίγο αργότερα το 1984, σαν εφαρμογή της ενδοσκοπικής πολυεκτομής με βρόγχο, έκανε την εμφάνισή της μια νέα μέθοδος, προάγγελος της μετέπειτα EMR (ενδοσκοπική βλεννογόνιος εκτομή). Γι' αυτήν την μέθοδο ένα ενδοσκόπιο με δύο κανάλια χρησιμοποιήθηκε για να περιβρογχίσει την καρκινική βλάβη και να την τραβήξει προς την κατεύθυνση του ενδοσκοπίου με την χρήση συλληπτικής λαβίδας. Η τεχνική αυτή ήταν σχεδιασμένη για την εκτομή μικρών αλλοιώσεων που περιβάλλονταν από υγιή βλεννογόνο. Λίγα χρόνια μετά, το 1988 η τεχνική αυτή εξελίχθηκε ώστε ο βρόγχος να παρέχει την δυνατότητα σύλληψης ολόκληρης της βλάβης μαζί με 5mm υγιούς ορίου πέριξ της βλάβης. Αυτό θα οδηγούσε σε πιο σωστή αξιολόγηση του παρασκευάσματος από τον παθολογοανατόμο. Η μέθοδος αυτή ονομάστηκε ERHSE (δηλαδή ενδοσκοπική εκτομή με τοπική έγχυση υπέρτονου διαλύματος επινεφρίνης) και αναπτύχθηκε από τον Hiraο και τους συνεργάτες του. Περιελάβανε την εκτομή με βρόγχο μιας βλάβης σε υγιή όρια με περιφερική τομή στον βλεννογόνο μετά από έγχυση υπέρτονου διαλύματος αραιωμένης αδρεναλίνης. Μετά από την αρχική τομή περιφερικά της βλάβης με ενδοσκοπικό μαχαίριδιο, η εκτομή γινόταν με την χρήση βρόγχου. Το 1992 έκανε την εμφάνισή της η EMR με χρήση καλύπτρας (cap) προσαρμοσμένης στο ενδοσκόπιο (EMRC) για την εκτομή πρώιμου οισοφαγικού και γαστρικού καρκίνου. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιεί μια διάφανη πλαστική καλύπτρα, τοποθετημένο στην άκρη του απλού ενδοσκοπίου. Στην συνέχεια, αναπτύχθηκε η EMR με την χρήση απολίνωσης, γνωστή ως EMR-L ή EMR-MBL (multiband ligation). Όλες αυτές οι τεχνικές εκτομής όπως η EMRC, EMR-L, EMR-MBL είναι εξαιρετικά απλές και δεν απαιτούν την χρήση επιπρόσθετου εξοπλισμού. Έχουν όμως ένα μεγάλο μειονέκτημα. Δεν

μπορούν να αφαιρέσουν βλάβες σε ένα τμήμα (en bloc) όταν αυτές έχουν μέγεθος μεγαλύτερο από 2cm (2).

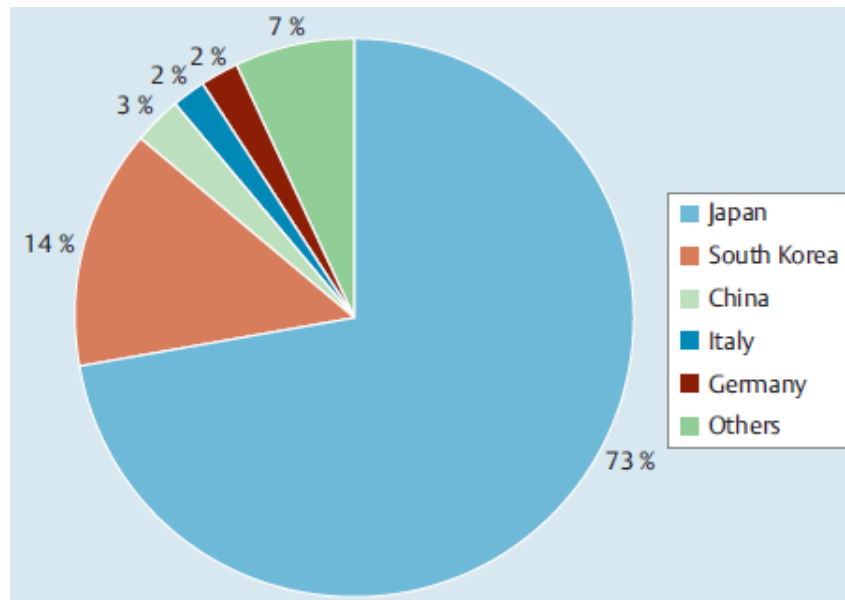
Το κενό αυτό για αρκετό καιρό προσπαθούσε να καλύψει η EPMR (ενδοσκοπική τμηματική βλεννογόνιος εκτομή). Ωστόσο, η τμηματική εκτομή μίας αλλοίωσης δεν αφήνει περιθώριο σωστής αξιολόγησης των ορίων της βλάβης από τον παθολογοανατόμο γεγονός που οδηγεί σε ανεπαρκή ιστολογική σταδιοποίηση και συνεπώς υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής. Με αυτά τα δεδομένα είναι εμφανές ότι υπάρχει η ανάγκη ανάπτυξης νέων μεθόδων για την αφαίρεση en bloc βλαβών μεγαλύτερων από 2cm. Έτσι, αποκτά θέση και ρόλο στο πάνελ των τεχνικών ενδοσκοπικής εκτομής επιφανειακών αλλοιώσεων η ESD. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, η ανάπτυξη σύγχρονων τεχνικών ενδοσκοπικής απεικόνισης και εκτομής μας επιτρέπει πλέον την καλύτερη αναγνώριση και τον επαρκή χαρακτηρισμό της πλειοψηφίας των καλοήθων και χαμηλού κινδύνου κακοήθων αλλοιώσεων. Ο στόχος της θεραπευτικής τους αφαίρεσης χωρίς την ύπαρξη επιπλοκών και της αποφυγής χειρουργικών επεμβάσεων είναι πλέον πιο κοντά από ποτέ. Η ESD αποτελεί μια αξιοθαύμαστη καινοτομία και μας φέρνει ένα βήμα πιο κοντά στην θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του γαστρεντερικού σωλήνα με την δυνατότητα διατήρησης του πάσχοντος οργάνου (3).

## 2. Πλεονεκτήματα/Αποτελέσματα ESD

Το βασικό πλεονέκτημα της ESD είναι το γεγονός ότι προσφέρει την δυνατότητα εκτομής σε ένα τμήμα (en bloc), ειδικά για βλάβες που είναι μεγαλύτερες από 2cm και στις οποίες η EMR δεν είναι εφικτή. Αυτό το στοιχείο και μόνο, κάνει την ESD να υπερέχει των μέχρι τώρα ενδοσκοπικών τεχνικών αφαίρεσης επιφανειακών αλλοιώσεων. Η μεγαλύτερη ιστολογική διαγνωστική ακρίβεια, τα χαμηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής και η δυνητικά θεραπευτική εκτομή του πρώιμου διηθητικού καρκίνου είναι τα κυριότερα πλεονεκτήματα που πηγάζουν από την en bloc εκτομή (4).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της JGES, τα ποσοστά en bloc εκτομής με την ESD κυμαίνονται από 84%-94,5% (5). Σε αρκετές μεταanalύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις γίνεται σαφές ότι η ESD επιτυγχάνει μεγαλύτερο ποσοστό en bloc εκτομής σε σχέση με την EMR, ειδικά για βλάβες μεγαλύτερες από 2 cm. Ενδεικτικά έχει αναφερθεί ότι με την ESD έχει επιτευχθεί en bloc εκτομή ακόμα και σε αλλοιώσεις πάνω από 10 cm (4). Αναφορικά με το ποσοστά τοπικής υποτροπής, αυτά είναι πολύ χαμηλά εφόσον η ESD οδηγεί σε en bloc εξαίρεση. Έχει βρεθεί ότι ανεξάρτητα από το μέγεθος της βλάβης, ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τοπική υποτροπή είναι η τμηματική αφαίρεση (6).

Σύμφωνα με τους Akintoye et al (7) σε έρευνα με αρκετές χιλιάδες περιπτώσεις ESD, βρέθηκε ότι το ποσοστό τοπικής υποτροπής ήταν μόλις 1% (σχήμα 1-2). Άλλες μεταanalύσεις δείχνουν ότι αυτό το ποσοστό κυμαίνεται από 0,7% έως 1,2%, ποσοστό που είναι αρκετά πιο χαμηλό σε σύγκριση με την EMR όπου τα αντίστοιχα νούμερα έδειχναν 10,4%-12,7% (4).



Σχήμα 1: Ποσοστιαία κατανομή 13.603 ESD σε 15 χώρες

Outcomes	Studies, n	Tumor, n	Rate (95% CI) <sup>1</sup>
<b>Efficacy measures</b>			
R0 resection	41	6006	84 (80–87)
Endoscopic en bloc resection	51	7862	93 (90–95)
Curative resection	10	1614	87 (81–91)
<b>Safety measures</b>			
Immediate perforation <sup>2</sup>	53	8184	4 (3–5)
Immediate major bleeding <sup>2</sup>	20	2154	0.82 (0.32–2.1)
Delayed perforation <sup>3</sup>	22	3313	0.24 (0.11–0.54)
Delayed bleeding <sup>3</sup>	47	7398	1.7 (1.2–2.4)
Recurrence (if R0) <sup>4</sup>	16	1999	0.05 (0.01–0.35)
Recurrence (if not R0) <sup>4</sup>	15	367	3.6 (1.3–9.9)
Recurrence (irrespective of R0 status) <sup>4</sup>	18	2391	0.58 (0.19–1.7)

n, number; R0, histologically-confirmed en bloc resection

Σχήμα 2: Αποτελέσματα μετα ανάλυσης από Akintoye et al

Όσον αφορά στην επίτευξη ακριβούς ιστολογικής διάγνωσης και θεραπευτικής εκτομής σε περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος, η en bloc εκτομή που προσφέρει η ESD βοηθάει στην σωστή εκτίμηση του βάθους διήθησης στον υποβλεννογόνο χιτώνα και ταυτόχρονα στη σωστή

σταδιοποίηση της βλάβης. Με αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η λανθασμένη υποθεραπεία ή υπερθεραπεία μίας αλλοίωσης. Η ESD συστήνεται όταν ο κίνδυνος λεμφαδενικής μετάστασης είναι σχεδόν μηδενικός δηλαδή σε αλλοιώσεις στις οποίες η διήθηση στον υποβλεννογόνο περιορίζεται (στο sm1 στρώμα) σε βάθος μικρότερο από 1000μm. Σε περίπτωση απουσίας ιστολογικών χαρακτήρων που υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο μετάστασης όπως η λεμφαγγειακή διήθηση, η χαμηλόβαθμη διαφοροποίηση και το tumor budding, η ESD προσφέρει άριστα ογκολογικά αποτελέσματα και καλύτερο προφίλ ασφαλείας σε σχέση με τη χειρουργική αφαίρεση.

Πολλές μελέτες για την ESD στο παχύ έντερό και το ορθό έχουν δημοσιευτεί τόσο από ασιατικά κέντρα όσο και σε ευρωπαϊκό έδαφος. Ενδεικτικά, σε πρόσφατη μελέτη το ποσοστό της en bloc εκτομής ήταν 90,5% και θεραπευτικής εκτομής 76,9% ενώ η τοπική υποτροπή είχε ποσοστό 1,9% σε μεγάλα ασιατικά κέντρα (1). Τα αποτελέσματα από διάφορα ευρωπαϊκά κέντρα φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί (1). (πίνακας 1)

Author, year [ref.]	Cases, n	Location (%)	Size, mm	Procedure time, min	En bloc rate, %	Perforation, %	Bleeding, %
Hurlstone et al., 2007 [57]	42	rectum (33.3)	31.0	n.a.	78.6	2.4	9.5
Farhat et al., 2011 [58], multicenter	85	rectum (84.7)	26.0	105	77.1	18.1	11.2
Probst et al., 2012 [59]	76	rectum (86.6)	45.5	176	81.6	1.3	7.9
Thorlacius et al., 2013 [61]	29	rectum (59.0)	26.0	142	72.0	6.9	3.3
Repici et al., 2013 [60]	40	rectum (100.0)	46.8	86.1	90.0	2.5	5.0
Sauer et al., 2013 [62]	83	rectum (18.0)	35.0	103	79.5	9.8	2.2

n.a. = Not applicable.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα ESD στο ορθό από ευρωπαϊκά κέντρα

Στους πίνακες που ακολουθούν φαίνονται τα αποτελέσματα της ESD από διάφορα κέντρα σε Ιαπωνία, Κίνα, Νότιο Κορέα, Γερμανία, Ταιβάν, Σουηδία, Πολωνία, Ηνωμένο Βασίλειο (8). (πίνακας 2)

Ref.	Year	Country	Study design	No. of cases	Tumor size (mm)	<i>En bloc</i> resection rate (%)	Complete <i>en bloc</i> resection rate (%)	Perforation (%)	Bleeding (%)
Fujishiro <i>et al</i> <sup>[90]</sup>	2007	Japan	S, R	200	29.9	91.5	70.5	6	1
Tamegai <i>et al</i> <sup>[70]</sup>	2007	Japan	S, R	71	32.7	98.6	95.6	1.4	
Hurlstone <i>et al</i> <sup>[29]</sup>	2007	United Kingdom	S, R	42		78.6	73.8	2.4	11.9
Taku <i>et al</i> <sup>[8]</sup>	2007	Japan	M, R	43				14	
Zhou <i>et al</i> <sup>[9]</sup>	2009	China	S, R	74	32.6	93.2	89.2	8.1	1.3
Iizuka <i>et al</i> <sup>[71]</sup>	2009	Japan	S, R	38	39	61	58	8	
Isomoto <i>et al</i> <sup>[94]</sup>	2009	Japan	S, R	292	26.8	90.1	79.8	8.2	0.7
Hotta <i>et al</i> <sup>[72]</sup>	2010	Japan	S, R	120	35	93.3	85	7.5	
Niimi <i>et al</i> <sup>[73]</sup>	2010	Japan	S, R	310	28.9	90.3	74.5	4.8	1.6
Matsumoto <i>et al</i> <sup>[65]</sup>	2010	Japan	S, R	203	32.4		85.7	6.9	
Yoshida <i>et al</i> <sup>[74]</sup>	2010	Japan	S, R	250	29.1	86.8	81.2	6	2.4
Tanaka <i>et al</i> <sup>[75]</sup>	2010	Japan	M, R	8303			83.8	4.8	1.6
Oka <i>et al</i> <sup>[76]</sup>	2010	Japan	M, R	688				3.3	1.7
Saito <i>et al</i> <sup>[77]</sup>	2010	Japan	M, P	1111	35	88		4.9	1.5
Kim <i>et al</i> <sup>[10]</sup>	2011	South Korea	S, R	108	27.6		78.7	20.4	
Shono <i>et al</i> <sup>[78]</sup>	2011	Japan	S, R	137	29.2	89.1	85.4	3.6	
Uraoka <i>et al</i> <sup>[79]</sup>	2011	Japan	S, R	202	39.9	91.6		2.5	0.5
Takeuchi <i>et al</i> <sup>[80]</sup>	2012	Japan	S, R	348	30	91.1		2.3	4.6
Probst <i>et al</i> <sup>[12]</sup>	2012	Germany	S, R	82	45.5	81.6	69.7	1.9	7.9
Toyonaga <i>et al</i> <sup>[12]</sup>	2012	Japan	S, R	1143		99.3		1.4	1.2
Homma <i>et al</i> <sup>[84]</sup>	2012	Japan	M, R	102	32.4	100		1	
Tseng <i>et al</i> <sup>[81]</sup>	2013	Taiwan	S, R	92	37.2	90.2	89.1	12	0
Thorlacius <i>et al</i> <sup>[82]</sup>	2013	Sweden	S, R	29	26	72	69	6.9	3.4
Hilalgü <i>et al</i> <sup>[83]</sup>	2013	Turkey	S, R	44	30	77.3		4.5	9.1
Hsu <i>et al</i> <sup>[84]</sup>	2013	Taiwan	S, R	50	33	86	82	6	0
Saito <i>et al</i> <sup>[32]</sup>	2013	Japan	S, R	806	37	90		2.8	1.9
Lee <i>et al</i> <sup>[85]</sup>	2013	South Korea	S, R	1000	24.1	97.5		5.3	0.4
Nakajima <i>et al</i> <sup>[86]</sup>	2013	Japan	M, P	816		94.5		2	2.2
Hori <i>et al</i> <sup>[87]</sup>	2014	Japan	S, P	247	35	93.1	92.3	2	0.4
Bialek <i>et al</i> <sup>[88]</sup>	2014	Poland	S, R	37	37	86.5	81.1	0	5.7
Nawata <i>et al</i> <sup>[86]</sup>	2014	Japan	S, R	150		98.6	91.3	0	0
Yamamoto <i>et al</i> <sup>[14]</sup>	2015	Japan	S, R	119	32.5	97.5	90.8	0.8	1.7

S: Single center; M: Multicenter; R: Retrospective study; P: Prospective study.

## Πίνακας 2: Θεραπευτικά αποτελέσματα ESD

### 3. Παράγοντες δυσκολίας διεξαγωγής της ESD

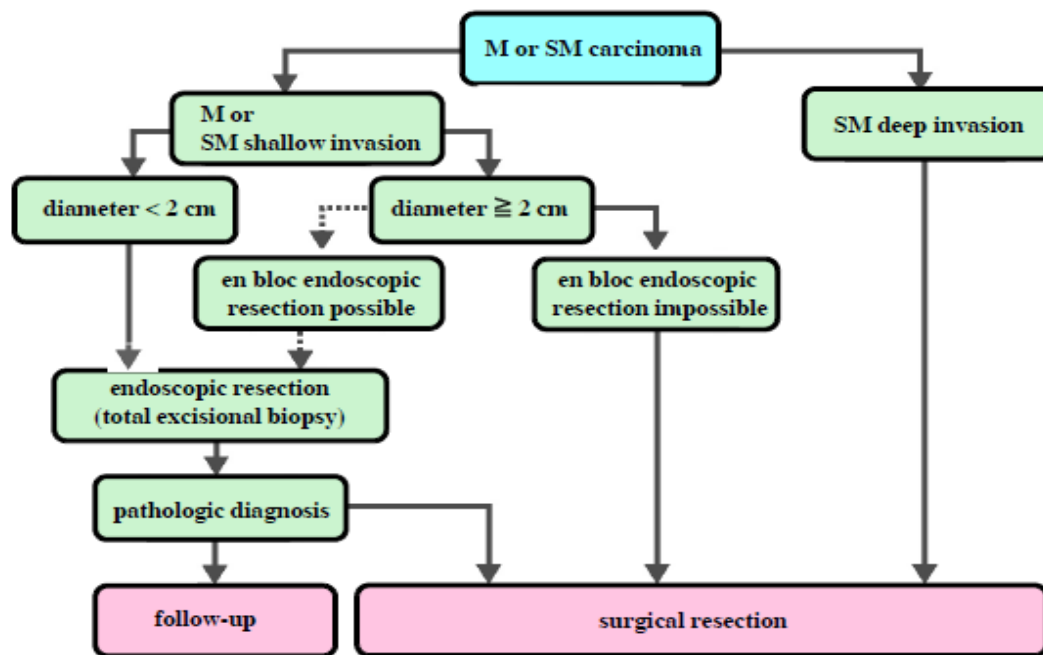
Η ESD είναι μία μέθοδος που εμφανίζει εξαιρετικά αποτελέσματα αλλά ταυτόχρονα αρκετές τεχνικές δυσκολίες για τον ενδοσκόπο. Το παχύ έντερο και το ορθό είναι περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα με ανατομικές ιδιαιτερότητες σε σχέση με το στομάχι και τον οισοφάγο. Συνδέονται με μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών γι' αυτό το προφίλ ασφαλείας της μεθόδου τίθεται πολλές φορές υπό αμφισβήτηση.

Έχουν γίνει προσπάθειες να προσδιοριστούν εκείνοι οι παράγοντες που αυξάνουν τον βαθμό δυσκολίας της ESD έτσι ώστε ο ενδοσκόπος να είναι επαρκώς προετοιμασμένος προκειμένου να ολοκληρωθεί η διαδικασία με ασφάλεια διατηρώντας καλά θεραπευτικά αποτελέσματα.

Σύμφωνα με τους Iacopini et al (9), σε μία πρόσφατη έρευνα η δυσκολία της ESD διαφέρει ποιοτικά ανάμεσα στο παχύ έντερο και το ορθό. Η θέση της βλάβης στο ορθό συγκεκριμένα καθιστά την ESD πολύ πιο εύκολη σε σχέση με τον εντοπισμό αλλοιώσεων σε άλλες θέσεις του παχέος εντέρου. Παράγοντες που αυξάνουν την δυσκολία στο παχύ έντερο είναι το μέγεθος, η μορφολογία, η ύπαρξη ουλής από προηγούμενη εκτομή, η μη αποτελεσματική έκθεση του υποβλεννογόνιου χιτώνα κατά την διάρκεια της ESD και η ύπαρξη σοβαρού βαθμού ίνωσης στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Το τελευταίο και η ύπαρξη ουλής ήταν παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την δυσκολία και στο ορθό. Πιο αναλυτικά, η ύπαρξη ουλής στην επιφάνεια της βλάβης μπορεί να προέλθει είτε από προσπάθεια βιοψίας είτε από προηγούμενη ενδοσκοπική προσπέλαση και τις περισσότερες φορές συνδέεται με σοβαρού βαθμού ίνωση στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Αυτός είναι ο σημαντικότερος παράγοντας δυσκολίας μίας ESD (10). Η ύπαρξη ίνωσης αυξάνει το ποσοστό των μη θεραπευτικών εκτομών, το ποσοστό των επιπλοκών και την διάρκεια της διαδικασίας. Επιδρά αρνητικά σε όλα τα στάδια μίας ESD αφού δεν επιτρέπει την επαρκή ανύψωση της βλάβης και δυσχεραίνει την διατομή στα υποβλεννογόνια στρώματα. Ο δεύτερος πιο σημαντικός παράγοντας αφορά την μορφολογία της αλλοίωσης. Φαίνεται ότι οι πλάγια εκτεινόμενοι όγκοι μη οζώδους τύπου (LST-NG) και οι άμισχοι πολύποδες αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες δυσκολίας. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι συγκεκριμένες μορφολογικές κατηγορίες συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά ίνωσης (10). Τέλος, ο τρίτος παράγοντας για δύσκολη ESD στο παχύ έντερο είναι η εμπειρία του ενδοσκόπου. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ ειδικών και εκπαιδευμένων. Όσο πιο χαμηλά στην καμπύλη εκμάθησης βρίσκεται ο ενδοσκόπος, τόσο μεγαλύτερη είναι προφανώς η δυσκολία που αντιμετωπίζει. Απ' ότι φαίνεται είναι πολύ σημαντικό βήμα πριν μία ESD ο προσδιορισμός των χαρακτηριστικών μίας αλλοίωσης προκειμένου να αξιολογηθεί τόσο ως προς την εξαιρεσιμότητά της ενδοσκοπικά όσο και ως προς τον βαθμό δυσκολίας που ενέχει το εγχείρημα. Μόνο όταν ο ενδοσκόπος γνωρίζει το μέγεθος, την θέση, την μορφολογία, το βαθμό διήθησης μίας βλάβης μπορεί να πετύχει τα μέγιστα αποτελέσματα, εφόσον έχει στην διάθεσή του τον κατάλληλο εξοπλισμό για την εκάστοτε περίπτωση και την εμπειρία που θα του επιτρέψει την ασφαλή ολοκλήρωση της διαδικασίας.

#### 4. Ενδείξεις για ESD

Ένα αρκετά σημαντικό ζήτημα για την διενέργεια της ESD είναι ο προσδιορισμός των βλαβών που είναι κατάλληλες για ενδοσκοπική εξαίρεση. Διάφορα συστήματα ταξινόμησης έχουν προταθεί και έχουν χρησιμοποιηθεί ως πολύτιμα εργαλεία για την αξιολόγηση και την πρόβλεψη του κινδύνου κακοήθειας/ διεισδυτικότητας μιας επιφανειακής βλάβης. Πολλές μελέτες στοχεύουν στην αξιολόγηση της προγνωστικής τους αξίας όσον αφορά στην πρόβλεψη του κινδύνου της υποβλεννογονίας διήθησης καθώς και της ύπαρξης λεμφαδενικών μεταστάσεων (11). Οι ταξινομήσεις κατά Haggitt, κατά Paris και κατά Kudo με την βοήθεια των αδρών ενδοσκοπικών χαρακτηριστικών και την χρήση χρωμοενδοσκόπησης, μεγεθυντικής ενδοσκόπησης και ενδοσκοπικού υπερήχου, αποκτούν ευρεία αποδοχή και υιοθετούνται για την περιγραφή των αλλοιώσεων του παχέος εντέρου και κατ' επέκταση για την δυνατότητα ενδοσκοπικής τους αφαίρεσης (12). Με βάση τα όσα γνωρίζουμε μέχρι τώρα, ο αυξημένος κίνδυνος λεμφαδενικής μετάστασης αποτελεί ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση με συνοδό αφαίρεση λεμφαδένων και προφανώς καθιστά αυτόματα την βλάβη μη εξαιρέσιμη ενδοσκοπικά. Έτσι, κεντρικό θέμα στην κατανόηση του πρωίμου κολοορθικού καρκίνου και συνεπώς της σωστής αντιμετώπισής του, είναι ο κίνδυνος υποβλεννογονίας διήθησης και λεμφαδενικής διασποράς του. Όπως φαίνεται στο γράφημα που ακολουθεί η ύπαρξη η όχι υποβλεννογονίας διήθησης είναι αυτή που καθορίζει την απόφαση μεταξύ ενδοσκοπικής ή χειρουργικής παρέμβασης (σχήμα 3) (13).







Σχήμα 3: Θεραπευτικός αλγόριθμος για αλλοιώσεις με βλεννογονία (M) και υποβλεννογονία διήθησης (SM) (JSCCR Guideline 2010 for Treatment of Colorectal)

Όπως είναι γνωστό, ο βλεννογόνος αποτελείται από τρία στρώματα: το επιθήλιο με την βασική μεμβράνη, την lamina propria και το μυϊκό βλεννογόνο. Το βάθος διήθησης μιας βλάβης στον υποβλεννογόνο χιτώνα μετριέται με την απόσταση που αυτή διανύει πέρα από το μυϊκό βλεννογόνο. Η διαίρεση του υποβλεννογόνιου χιτώνα γίνεται σε τρία ίσου πάχους στρώματα: το επιφανειακό (sm1), το μεσαίο (sm2) και το εν τω βάθει (sm3). Θεωρείται ότι η πιθανότητα κακοήθειας αυξάνεται καθώς προχωράμε από το sm1 στο sm3 με το τελευταίο να έχει συνδεθεί με υψηλό ποσοστό μεταστάσεων σε λεμφαδένες. Αντίθετα, ο περιορισμός της βλάβης στο στρώμα sm1 συνδέεται με εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο ύπαρξης μεταστατικής νόσου. Σύμφωνα με μελέτες σε δείγματα από EMR (ενδοσκοπική βλεννογόνιος εκτομή), ο κίνδυνος μετάστασης σε λεμφαδένες είναι από μηδενικός ως πολύ χαμηλός όταν η επέκταση της βλάβης στον υποβλεννογόνο χιτώνα είναι μικρότερη από 1000μm, απόσταση που αντιστοιχεί στο sm1. Έχει αναφερθεί σε μελέτες ότι ο κίνδυνος μετάστασης είναι μικρότερος από 1% για το sm1, περίπου 6% για το sm2 και περίπου 14% για το sm3 (12).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της JGES (Japan Gastroenterological Endoscopy Society) ορίζουν τις ενδείξεις για ESD για όγκους παχέος εντέρου και ορθού. Σύμφωνα με αυτές, καθορίζονται τα κριτήρια επιλογής μιας βλάβης κατάλληλης για ESD ανάλογα με το μέγεθος, την μορφολογία, τον βαθμό διήθησης της στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Άλλοι παράγοντες όπως η ύπαρξη ίνωσης, υπολειμματικής νόσου ή τοπικής υποτροπής και η συνύπαρξη ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου συνυπολογίζονται ως απόλυτες ενδείξεις διεξαγωγής ESD (5). Πιο αναλυτικά, από την στιγμή που το πρωταρχικό πλεονέκτημα της ESD είναι η αφαίρεση σ' ένα τμήμα (en bloc) μιας βλάβης με σκοπό την ακριβή ιστολογική διάγνωση και δυνητικά θεραπευτική (R0) εκτομή ενός αδενοκαρκινώματος, ένα από τα βασικά ζητούμενα στην επιλογή της κατάλληλης για ESD βλάβης είναι ο προσδιορισμός της μορφολογίας και του μεγέθους της. Αλλοιώσεις μικρότερες από 2cm μπορούν να αφαιρεθούν με επιτυχία με EMR. Ωστόσο, για αλλοιώσεις μεγαλύτερες από 2cm, η πρώτη επιλογή είναι η ESD, ειδικά όταν πρόκειται για πλαγίως εκτεινόμενους όγκους (LSTs) (14). Αυτό διότι άλλες τεχνικές, όπως η piecemeal EMR (EPMR), δεν δίνουν την δυνατότητα προσδιορισμού των ορίων της βλάβης από τον παθολογοανατόμο και οδηγούν σε υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής. Εκτός από το μέγεθος, ο μορφολογικός τύπος είναι πολύ σημαντικός παράγοντας και πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στην επιλογή μεθόδου από τον ενδοσκόπο. Οι LSTs ορίζονται ως όγκοι που αναπτύσσονται πλαγίως σε διάμετρο τουλάχιστον 10mm και χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: οζώδεις (LST-G) και μη οζώδεις (LST-NG) (13). Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνονται οι υποκατηγορίες των LSTs και η αντιστοίχισή τους με την ταξινόμηση κατά Paris (σχήμα 4)



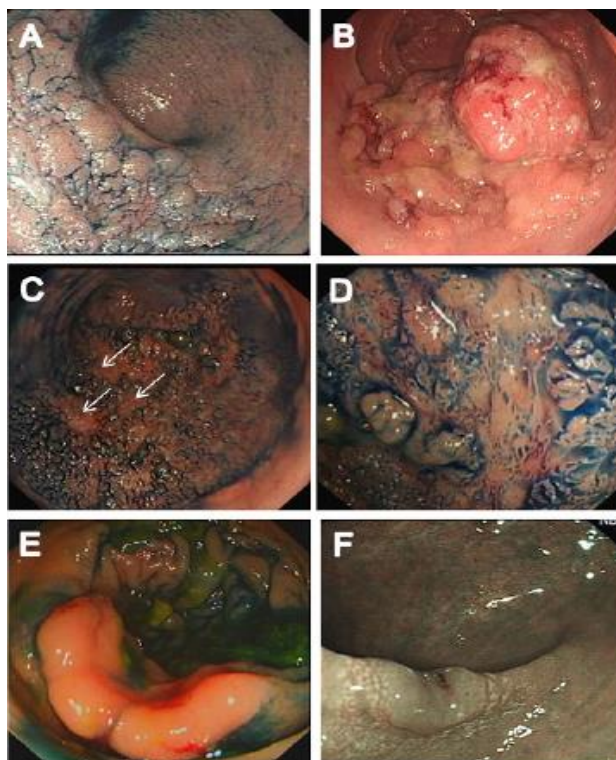
### Subtypes of LST\* lesions: Morphologic classification of LST lesions and their correspondence in the Paris-Japanese classification

Subtypes of LST	Classification in type 0	
<b>LST granular (LST-G)</b>		
Homogenous type	0-IIa	 IIa
Nodular mixed type	0-IIa, 0-Is + IIa, 0-IIa + Is	 IIa + Is
<b>LST non-granular (LST-NG)</b>		
Flat elevated	0-IIa	 IIa
Pseudo-depressed type	0-IIa + IIc, 0-IIc + IIa	 IIc + IIa

\* The term "LST(laterally spreading tumour)" refers to the lateral growth of lesions at least 10 mm in diameter; this is in opposition to traditional polypoid (upward growth) or flat and depressed lesions (downward growth).

Σχήμα 4: Κατηγορίες & υποκατηγορίες LSTs

Στην εικόνα που ακολουθεί υπάρχουν ενδοσκοπικές λήψεις από τις παραπάνω κατηγορίες LSTs (4).








Σχήμα 5:

- A) LST- G homogenous
- B) LST-G mixed-nodular
- C-D) LST-G homogenous with fibrosis
- E-F) LST-NG pseudodepressed

Η επίπτωση εμφάνισης αδενοκαρκινώματος σε LST-G ομοιογενούς τύπου είναι χαμηλή, ενώ φαίνεται να αυξάνεται σε LST-G μικτού οζώδους τύπου. Πολύ μεγαλύτερη είναι σε LST-NG ειδικά σε αλλοιώσεις που δίνουν την εικόνα εμβύθυνσης (pseudodepressed). Με αυτά τα

δεδομένα, οι όγκοι LST-NG  $\geq 20\text{mm}$  και οι LST-G  $\geq 30\text{mm}$  έχουν υψηλή πιθανότητα υποβλεννογόνιας διήθησης και έτσι απαιτούν en bloc αφαίρεση για επαρκή παθολογοανατομική αξιολόγηση. Γι'αυτό, η ESD είναι η μέθοδος επιλογής σε αυτές τις περιπτώσεις (14). Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνονται οι ενδείξεις για ESD ανά κατηγορία LSTs και μέγεθος βλάβης (σχήμα 6).

Macroscopic type	$\leq 9\text{ mm}$	10-19 mm	20-29 mm	$\geq 30\text{ mm}$
 <b>LST-G</b> Homogeneous type	EMR/piecemeal EMR > ESD			
 <b>LST-G</b> Nodular mixed type	EMR		Hybrid ESD or ESD	ESD
 <b>LST-NG</b> Flat elevated type	EMR		ESD	
 <b>LST-NG</b> Pseudodepressed type		EMR > ESD		ESD
 <b>Local recurrence</b>	HB, EMR, ESD		ESD	

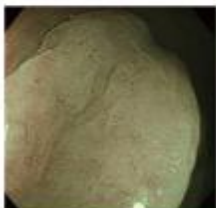



Σχήμα 6:

Ενδείξεις για ESD  
βάσει  
μακροσκοπικού  
τύπου & μεγέθους

#### 4.1 Εκτίμηση βάθους διήθησης

Κομβικό σημείο στην επιλογή της μεθόδου ESD για την εξαίρεση ενός όγκου στο κολοορθό είναι η εκτίμηση του βάθους διήθησης στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Αυτό θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα κατά την αξιολόγηση μιας βλάβης καθώς όλοι οι όγκοι με υποβλεννογόνια διήθηση στο sm1 στρώμα θεωρούνται κατάλληλοι υποψήφιοι για ESD. Το βάθος διήθησης μπορεί να εκτιμηθεί αρχικά με τα αδρά ευρήματα μιας απλής ενδοσκοπικής λευκού φωτός. Με αυτόν τον απλό τρόπο μπορεί να προσδιοριστεί άμεσα το μέγεθος μιας αλλοίωσης, παράμετρος η οποία συνδέεται με το βάθος υποβλεννογόνιας διήθησης καθώς έχει βρεθεί ότι 7,5% - 14% των πολυπόδων  $\geq 20\text{mm}$ , εκτείνονται σε στιβάδες του υποβλεννογόνου. Άλλα αδρά χαρακτηριστικά που μπορούν να παρατηρηθούν είναι: η απώλεια λοβίων, η εξέλκωση, η έντονη εμβύθιση και η ύπαρξη οιδήματος πέριξ της βλάβης. Δυστυχώς, σε μελέτες που έχουν γίνει για να διαπιστωθεί η διαγνωστική ακρίβεια αυτών των χαρακτηριστικών μιας βλάβης όσον αφορά στην ύπαρξη ή μη υποβλεννογόνιας διήθησης, τα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά. Τόσο η θετική προγνωστική τους αξία όσο και η διαγνωστική τους αξία παραμένουν χαμηλές, ενώ ταυτόχρονα η συμφωνία μεταξύ διαφορετικών ενδοσκοπίων ως προς τον χαρακτηρισμό μιας βλάβης είναι εξαιρετικά μικρή. Έτσι, παρόλο που η παρατήρηση των αδρών χαρακτηριστικών φαίνεται απλή, οικονομική και λιγότερο χρονοβόρα σε σχέση με άλλες τεχνικές, η μικρή διαγνωστική της αξία την καθιστούν ανεπαρκή στην κλινική πράξη (15).

Ένας άλλος τρόπος εκτίμησης της διήθησης στον υποβλεννογόνο χιτώνα είναι η ταξινόμηση με την βοήθεια του NBI (Narrow-band Imaging). Από το 2009 γίνονται προσπάθειες για ταξινόμηση με NBI με βάση το μικροαγγειακό πρότυπο της αλλοίωσης, οι οποίες όμως οδηγούσαν συνήθως σε αρκετά πολύπλοκη σταδιοποίηση. Το 2009 προτάθηκε η ταξινόμηση κατά NICE (NBI international colorectal endoscopic) που βασίζεται στο χρώμα, την αγγείωση και την αρχιτεκτονική της επιφάνειας του όγκου. Αυτό το σύστημα είναι απλό και χρήσιμο στην εκτίμηση του βάθους διήθησης καθώς περιγράφει την επιφάνεια με την αγγείωση αλλά και τον πιθανό ιστολογικό τύπο της βλάβης. Όμως δεν περιλαμβάνει ευρήματα που παραπέμπουν σε επιφανειακά διηθητικό καρκίνο. Η ταξινόμηση κατά NICE φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. (σχήμα 7)

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
NICE classification	Type 1	Type 2		Type 3
Vessel pattern	Invisible <sup>a</sup>	Regular caliber Regular distribution (meshed/spiral pattern) <sup>b</sup>	Variable caliber Irregular distribution	Loose vessel areas Interruption of thick vessels
Surface pattern	Regular dark or white spots Similar to surrounding normal mucosa	Regular (tubular/branched/papillary)	Irregular or obscure	Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low grade intramucosal neoplasm	High grade intramucosal neoplasm/ Shallow submucosal invasive cancer <sup>c</sup>	Deep submucosal invasive cancer
Endoscopic images				

NICE, narrow-band imaging international colorectal endoscopic.

<sup>a</sup>If visible, the caliber in the lesion is similar to surrounding normal mucosa.

<sup>b</sup>Microvessels are often distributed in a punctate pattern and well-ordered reticular or spiral vessels may not be observed in depressed lesions.

<sup>c</sup>Deep submucosal invasive cancer may be included.

Σχήμα 7: ταξινόμηση κατά NICE

Γι' αυτό, το 2014 η Japan NBI Expert Team (JNET) προκειμένου να ενοποιήσει τις προηγούμενες προσπάθειες, προτείνει την ταξινόμηση JNET η οποία πλέον δεν συμπεριλαμβάνει απλά τον πιθανό ιστολογικό τύπο του όγκου αλλά παρέχει μια εκτίμηση του βάθους διήθησης με χρήση NBI μεγεθυντικής ενδοσκόπησης. Η ταξινόμηση αυτή έχει 4 κατηγορίες σύμφωνα με την αγγείωση και την αρχιτεκτονική της επιφάνειας της βλάβης: JNET τύπου 1, JNET τύπου 2A, 2B και JNET τύπου 3. Η τύπου 1 αφορά υπερπλαστικό πολύποδα (HP) η άμισχο οδοντωτό πολύποδα (SSP). Η τύπου 2A είναι συμβατή με χαμηλόβαθμο νεόπλασμα στον βλεννογόνο. Η τύπου 2B με υψηλόβαθμο νεόπλασμα του βλεννογόνου ή επιφανειακό υποβλεννογόνο νεόπλασμα. Η τύπου 3 αντιστοιχεί σε διηθητικό υποβλεννογόνο

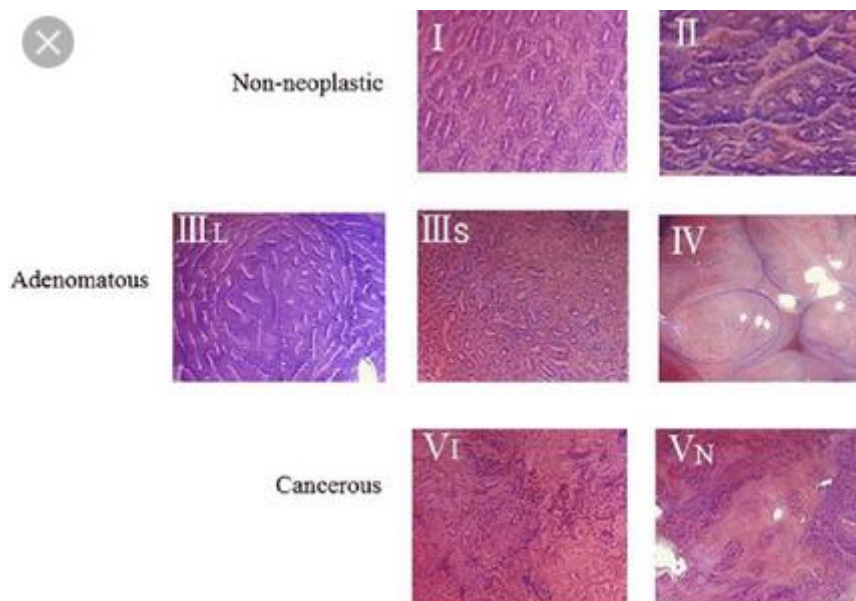
νεόπλασμα στα sm2, sm3 στρώματα. Σύμφωνα με μελέτες, η σταδιοποίηση αυτή είναι πολύ χρήσιμη στην διάγνωση των πολυπόδων τύπου 1, της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας τύπου 2A και του εν τω βάθει υποβλεννογόνιου όγκου τύπου 3 αλλά όχι στις JNET τύπου 2B βλάβες δηλαδή της υψηλόβαθμης δυσπλασίας/επιφανειακού υποβλεννογόνιου καρκίνου. Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και αρνητική προγνωστική αξία και διαγνωστική ακρίβεια για της τύπου 2B αλλοιώσεις ήταν αντίστοιχα 75,6%, 90,5%, 67,3%, 93,4% και 87,4%, συγκριτικά πολύ πιο χαμηλά από τα ποσοστά για τις υπόλοιπες αλλοιώσεις. Για αυτό τον λόγο, με σκοπό την ακρίβεια στον προσδιορισμό και την διάγνωση μιας 2B αλλοίωσης, απαιτείται επιπλέον αξιολόγηση με την χρήση μεγεθυντικής χρωμοενδοσκόπησης με βάση την κατανομή των κρυπτών (pit pattern) (15).

Η διάγνωση με βάση την κατανομή των κρυπτών (pit pattern) με χρήση μεγεθυντικής χρωμοενδοσκόπησης αποτελεί μια συμπληρωματική μέθοδο υπολογισμού του βάθους διήθησης. Η επιφάνεια της βλάβης πλένεται για να απομακρυνθεί η υπάρχουσα βλέννη και ψεκάζεται με διάλυμα indigo carmine. Όταν αυτό δεν επαρκεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάλυμα crystal violet αν και η εφαρμογή του είναι πολύ περιορισμένη εκτός Ιαπωνίας. Στους τύπους I, II οι κρυπτές φαίνονται στρογγυλές και αστεροειδής και χαρακτηρίζονται ως μη νεοπλασματικές. Στους τύπους III, IV οι κρυπτές είναι σωληνοειδείς ή στρογγυλές και έχουν μέγεθος μεγαλύτερο ή μικρότερο από αυτές των τύπων I και II και θεωρούνται νεοπλασματικές. Όταν υπάρχει ανώμαλη διαμόρφωση των κρυπτών σε σχέση με τους III, IV, οι βλάβες θεωρούνται επίσης νεοπλασματικές και ανήκουν στον τύπο V<sub>I</sub>, ενώ με τον τύπο V<sub>N</sub> αναφερόμαστε σε μείωση ή απώλεια κρυπτών με τελείως άμορφη δομή. Συγκεκριμένες κατηγορίες pit pattern είναι ενδεικτικές υποβλεννογόνιας διήθησης. Ένα ποσοστό 34% των βλαβών τύπου V<sub>I</sub> κι ένα 91% τύπου V<sub>N</sub> έχουν διήθηση στον υποβλεννογόνο χιτώνα, ενώ για pit pattern τύπου III και IV μόνο το 0,64%. Στον τύπο V<sub>I</sub> περιλαμβάνονται διάφορες αλλοιώσεις όπως αυτές με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, υψηλόβαθμη δυσπλασία ή επιφανειακός υποβλεννογόνιος καρκίνος ακόμη και εν τω βάθει υποβλεννογόνια νεοπλασία. Κατά άλλους, ο τύπος V<sub>I</sub> διακρίνεται σε δυο μορφολογικά διαφορετικούς τύπους κρυπτών, αυτές με ήπια και αυτές με σοβαρού βαθμού ανωμαλία στη δομή. Από αυτές, το 56,1% των αλλοιώσεων με σοβαρού βαθμού ανωμαλία στη δομή φαίνεται να έχουν εν τω βάθει υποβλεννογόνια διήθηση, ενώ σ' αυτές με ήπια ανωμαλία κρυπτών μόνο το 6,7% (15).

Τα σχήματα 8-9 δείχνουν τους τύπους κατανομής των κρυπτών.

Type I		Round pit (normal pit)		non-neoplastic
Type II		Asteroid pit		non-neoplastic
Type IIIs		Tubular or round pit that is smaller than the normal pit (Type I)		neoplastic
Type III <sub>L</sub>		Tubular or round pit that is larger than the normal pit (Type I)		neoplastic
Type IV		Dendritic or gyrus-like pit		neoplastic
Type VI		Irregular arrangement and sizes of III <sub>L</sub> , III <sub>s</sub> , IV type pit pattern		neoplastic
Type V <sub>N</sub>		Loss or decrease of pits with an amorphous structure		neoplastic

Σχήμα 8: ταξινόμηση τύπων pit pattern



Σχήμα 9: ταξινόμηση τύπων pit pattern

Ένας τελείως διαφορετικός τρόπος υπολογισμού του βάθους διήθησης είναι η χρήση ενδοσκοπικού υπερήχου με την βοήθεια ενός μικροηχοβολέα (miniprobe), μιας υψηλής συχνότητας συσκευής. Η ύπαρξη μιας υποηχογενούς περιοχής που προβάλλει στο sm3 στρώμα, θεωρείται ένδειξη διήθησης βαθιά στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Υπάρχει διαφωνία στο κατά πόσο ο EUS (endoscopic ultrasound) θα μπορούσε να οδηγήσει με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια στον υπολογισμό του βάθους. Από την μια πλευρά, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν

την ανωτερότητα του EUS σε σχέση με την μεγεθυντική χρωμοενδοσκόπηση (92% έναντι 63%) (16). Από την άλλη, σε πρόσφατες έρευνες φαίνεται να εμφανίζουν παρόμοια ποσοστά στην διαγνωστική τους ακρίβεια (71% για τον EUS έναντι 71% για τη μεγεθυντική χρωμοενδοσκόπηση). Σε γενικές γραμμές, ο EUS δεν χρησιμοποιείται ευρέως διότι είναι σημαντικά πιο χρονοβόρος από άλλες τεχνικές (17).

#### 4.2 Ενδείξεις κατά JGES

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω για το μέγεθος, τη μορφολογία, το βάθος υποβλεννογόνιας διήθησης μιας βλάβης καθώς και παραμέτρους όπως η ύπαρξη ίνωσης, υποτροπής, και παρουσίας νοσημάτων όπως οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η JGES εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες το 2015, τις οποίες αναθεώρησε το 2019, στις οποίες αναφέρονται ρητά οι ενδείξεις για ESD για όγκους του παχέος εντέρου και του ορθού (5).

**Table 2.** Indication of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumor

- 
- 1) Large sized (larger than 20 mm in diameter) lesions in which en bloc resection using snare EMR is difficult, although it is indicative for endoscopic treatment
    - LST of the non-granular type (LST-NG), particularly those of the pseudo-depressed type
    - Lesions showing VI type pit pattern
    - Carcinoma with submucosal infiltration
    - Large depressed type lesion
    - Large elevated lesion suspected to be carcinoma
  - 2) Mucosal lesions with fibrosis caused by prolapse due to biopsy or peristalsis of the lesions
  - 3) Sporadic localized tumors in chronic inflammation such as ulcerative colitis
  - 4) Local residual early carcinoma after endoscopic resection
    - ※ : including LST-G, nodular mixed type
- 

by Colorectal ESD standardization implementation working group.

Αναλυτικά, βλάβες για τις οποίες η ενδοσκοπική en bloc εκτομή είναι απαραίτητη.

1) Αλλοιώσεις για τις οποίες η en bloc εκτομή δεν είναι εφικτή με EMR δηλαδή:

- α) LST-NG, ειδικά αυτές του τύπου PD (pseudodepressed),
- β) αλλοιώσεις που εμφανίζουν τύπο V<sub>I</sub> στην αρχιτεκτονική των κρυπτών τους (pit pattern),
- γ) καρκίνωμα με μικρή (sm1) υποβλεννογόνια διήθηση,
- δ) μεγάλοι όγκοι με εμβύθιση,
- ε) μεγάλοι όγκοι (protruded-type) οπου υπάρχει υποψία καρκινώματος.

2) όγκοι στον βλεννογόνο με υποβλεννογόνια ίνωση.

- 3) σποραδικοί όγκοι με συνυπάρχουσα χρόνια φλεγμονή όπως στην ελκώδη κολίτιδα.
- 4) Υπολειμματική νόσος ή υποτροπή πρωίμου κολοορθικού καρκίνου μετά από ενδοσκοπική αφαίρεση (5).

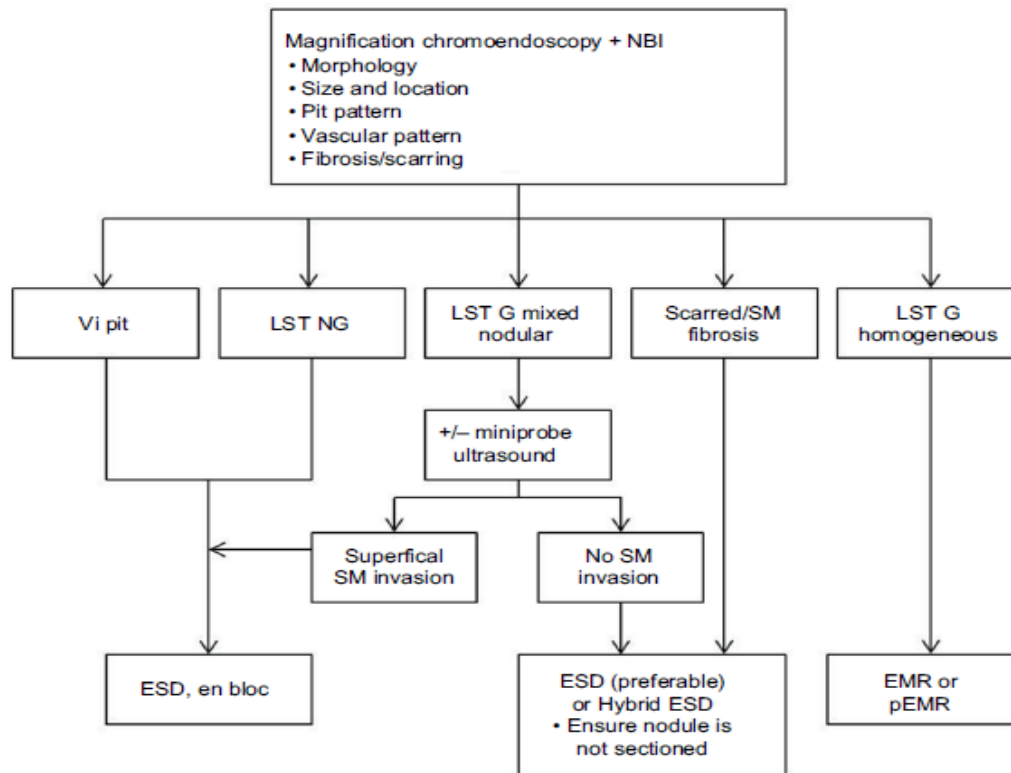
### 4.3 Ενδείξεις κατά ESGE

Η ESGE [European Society Of Gastrointestinal Endoscopy] έχει δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες στις οποίες αναφέρεται ότι: η ESD μπορεί να εφαρμοστεί για την αφαίρεση αλλοιώσεων του παχέος εντέρου και του ορθού με υψηλή υποψία περιορισμένης υποβλεννογόνιας διήθησης με βάση δυο κυρίως κριτήρια, αυτό της μορφολογίας που εμφανίζει εμβύθιση και αυτό της ανώμαλης ή μη κοκκιώδους αρχιτεκτονικής της επιφάνειας τους, ειδικά αν αυτές οι βλάβες είναι μεγαλύτερες από 20mm. Η η ESD μπορεί να εφαρμοστεί στο κολοορθό σε αλλοιώσεις που δεν μπορούν να αφαιρεθούν ριζικά από τεχνικές εκτομής με χρήση βρόγχου (18).

Πάρα την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών, υπάρχει έντονη διαμάχη στον επιστημονικό κόσμο για τις ενδείξεις της ESD και την αναγκαιότητα της συγκριτικά με την EMR και την επιλογή της χειρουργικής εκτομής. Υπάρχει η άποψη ότι η EMR και η EPMR είναι πολύ αποτελεσματικές και ταυτόχρονα ασφαλείς για την εκτομή μεγάλων επιφανειακών αλλοιώσεων σε ποσοστό 90% των ασθενών. Παρόλο που έχουν συνδεθεί με υψηλό ποσοστό τοπικών υποτροπών σε σχέση με την ESD, μερικοί πιστεύουν ότι αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με μια δεύτερη EMR τις περισσότερες φορές. Από την στιγμή που η EMR θεωρείται πιο ασφαλής, με λιγότερες επιπλοκές και μικρή ή καθόλου νοσηλεία σε νοσοκομείο, πολλοί αμφισβητούν το επιπλέον όφελος που αποδίδεται στην ESD. Για την ακρίβεια το πρόσθετο όφελος αφορά μια πολύ μικρή μερίδα των ασθενών που υποβάλλονται σε ESD, μιας και μικρός αριθμός αλλοιώσεων που εξαιρούνται μ' αυτήν τη μέθοδο είναι αδενοκαρκινώματα και από αυτά που είναι, τα περισσότερα συνήθως έχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου και απαιτούν στη συνέχεια χειρουργική αντιμετώπιση έτσι κι αλλιώς. Έτσι, η θεραπευτική εκτομή με ESD αφορά μικρό ποσοστό ασθενών και δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι όντως έχει μειωθεί ο αριθμός των ασθενών που φτάνουν στο χειρουργικό τραπέζι μετά από ESD σε σχέση με την EMR.

#### 4.4 Διαγνωστικοί αλγόριθμοι

Λόγω όλων των παραπάνω, είναι εμφανής η ανάγκη ενός αλγόριθμου στην επιλογή ESD/EMR για τον ασθενή αναλόγως της εκατοστέ αλλοίωσης. Στόχος είναι η επιλογή της καλύτερης τεχνικής στον 'σωστό' ασθενή ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ένας τέτοιος αλγόριθμος έρχεται από το Kings College Hospital στο ακόλουθο σχήμα (4).

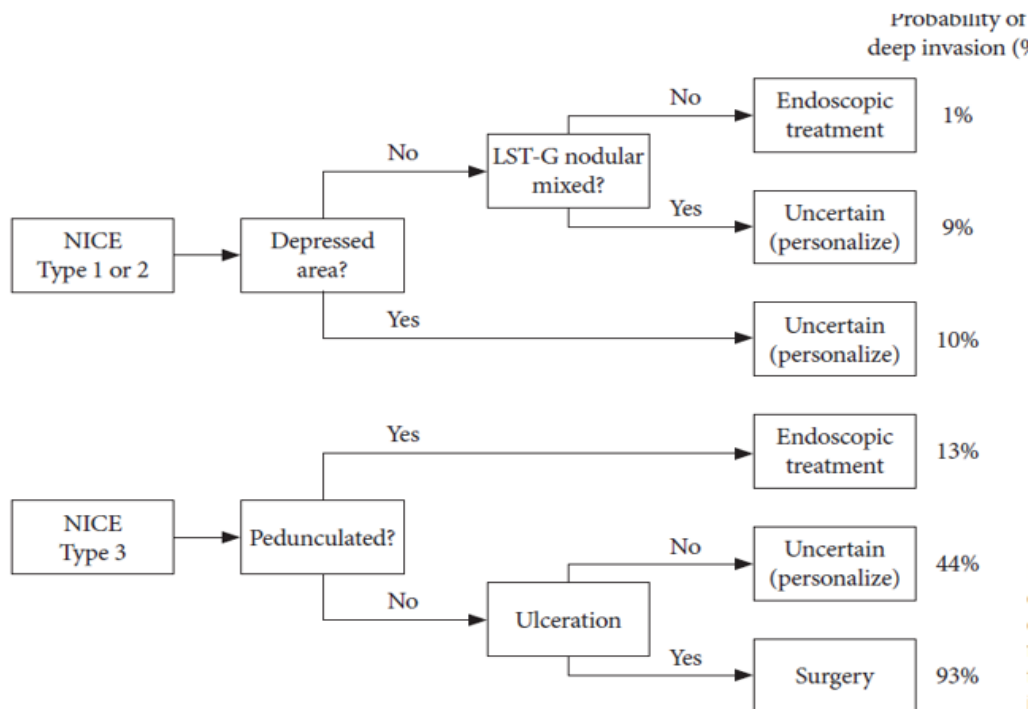


Σχήμα 10: Αλγόριθμος επιλογής ESD/EMR στο Kings College Hospital

Όπως φαίνεται, σε LST-NG και αλλοιώσεις με τύπο V<sub>i</sub> προτείνεται η διεξαγωγή ESD. Για LST-G ομοιογενούς τύπου αλλοιώσεις, η EMR/ EP<sub>MR</sub> είναι η τεχνική επιλογής ενώ για LST-G μικτού οζώδους τύπου ή βλάβες με υποκείμενη ίνωση, η ESD/υβριδική ESD είναι προτιμότερη.

Ένας άλλος αλγόριθμος που βασίζεται στην εκτίμηση του βάθους διήθησης για την επιλογή ενδοσκοπικής ή χειρουργικής αντιμετώπισης είναι ο παρακάτω (σχήμα 11) :





Σχήμα 11: Θεραπευτικός αλγόριθμος με βάση την πιθανότητα εν τω βάθει διήθησης και ενδοσκοπικής εξαιρεσιμότητας

Αυτός αφορά αλλοιώσεις κατά NICE είτε τύπου 1 και 2 ανάλογα με το αν παρουσιάζουν εμβύθυνση, είτε τύπου 3 ανάλογα με το αν είναι έμμοσχοι ή όχι, υπολογίζοντας εν τέλει την πιθανότητα εν τω βάθει διηθητικής βλάβης σε κάθε μια περίπτωση (15).

## 5. Επιπλοκές ESD

Η ενδοσκοπική υποβλεννογόνιος διατομή (ESD) είναι μία χρήσιμη τεχνική αφαίρεσης καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων του γαστρεντερικού σωλήνα. Η χρήση της στο παχύ έντερο και το ορθό προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες ενδοσκοπικές τεχνικές, όπως η EMR και η EPMR. Η en bloc εκτομή, η επαρκής ιστολογική αξιολόγηση του παρασκευάσματος και το μικρό ποσοστό τοπικής υποτροπής είναι μερικά από αυτά. Όμως, η ESD στο κολοορθό φαίνεται να συνδέεται με υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών σε σχέση με άλλες θέσεις όπως το στομάχι κι ο οισοφάγος. Ο κίνδυνος των επιπλοκών είναι υψηλότερος σε σχέση με την EMR στο κολοορθό. Το λεπτό τοίχωμα του παχέος εντέρου, ο στενός αυλός του, το γεγονός ότι είναι κινητό όργανο σε αρκετά σημεία του είναι παράγοντες που αυξάνουν την δυσκολία διεξαγωγής της ESD και κατ' επέκταση αυξάνουν και τις επιπλοκές της (4).

Οι πιο συνηθισμένες επιπλοκές που εμφανίζονται τόσο κατά την διάρκεια της ενδοσκόπησης όσο και καθυστερημένα σε δεύτερο χρόνο είναι: α) η αιμορραγία λόγω τρώσης αγγείων της περιοχής, β) η διάτρηση λόγω τραυματισμού του μυϊκού χιτώνα, γ) το σύνδρομο καυτηριασμού (coagulation syndrome-CS) και δ) η δημιουργία στενώσεων στον αυλό (19). Είναι σημαντικό ο ενδοσκόπος να αναγνωρίσει τις επιπλοκές αυτές όταν εμφανιστούν και να είναι προετοιμασμένος να τις αντιμετωπίσει αναλόγως. Η αντιμετώπιση μπορεί να είναι είτε συντηρητική, είτε να απαιτεί ενδοσκοπική παρέμβαση. Σε λίγες περιπτώσεις, οι επιπλοκές μετά την ESD απαιτούν χειρουργική παρέμβαση για να αντιμετωπιστούν επιτυχώς.

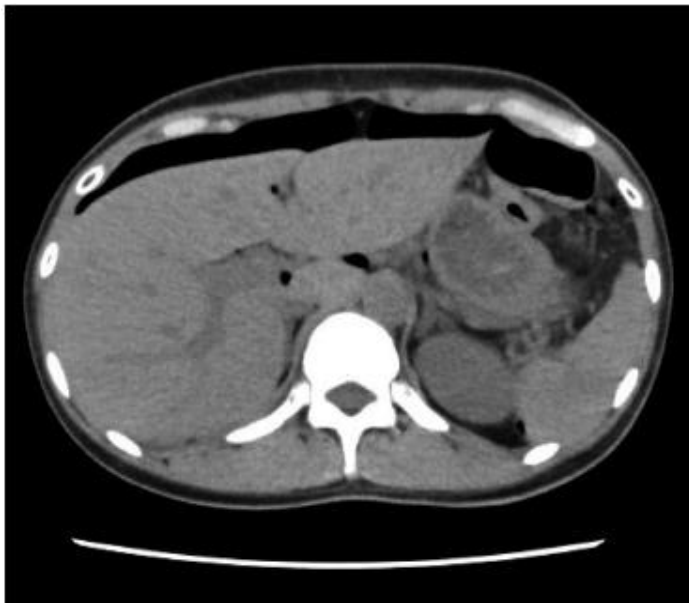
### 5.1 Διάτρηση

Το ποσοστό διάτρησης που συνδέεται με την ESD στο παχύ έντερο και το ορθό είναι αρκετά πιο υψηλό σε σχέση με το ποσοστό που παρατηρείται στην ESD στο στομάχι. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στις ανατομικές ιδιαιτερότητες που έχει το παχύ έντερο δηλαδή το λεπτό τοίχωμά του και τη μεγαλύτερη κινητικότητα που έχει σε σχέση με το στομάχι και οι οποίες αυξάνουν την δυσκολία διενέργειας μιας ESD (20).

Η διάτρηση που μπορεί να προκληθεί από την ESD ταξινομείται σε δύο κατηγορίες: την άμεση και την καθυστερημένη/όψιμη διάτρηση. Η άμεση είναι αυτή που αναγνωρίζεται από τον ενδοσκόπο κατά τη διάρκεια της κολονοσκόπησης με τον εντοπισμό ελλείμματος στο μυϊκό τοίχωμα. Αυτό δημιουργεί επικοινωνία μεταξύ του εντέρου και της περιτοναϊκής κοιλότητας, αφήνοντας το περιεχόμενο του εντέρου να εισέλθει στο περιτόναιο και να αναπτύξει φλεγμονή (περιτονίτιδα). Η καθυστερημένη διάτρηση διαγιγνώσκεται μετά την ολοκλήρωση της ενδοσκοπικής αφαίρεσης με την παρουσία ελεύθερου αέρα στην κοιλιά είτε την απλή

ακτινογραφία κοιλίας (σε όρθια θέση) όπου εμφανίζεται ελεύθερος αέρας υποδιαφραγματικά (εικόνα 1), είτε στην αξονική κοιλίας με παρόμοιο τρόπο (εικόνα 2).

Εικόνα 1: Ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια θέση με ελεύθερο αέρα κάτω από τα ημιδιαφράγματα



Εικόνα 2: Αξονική κοιλίας με παρουσία ελεύθερου αέρα

Η καθυστερημένη διάτρηση μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες: α) αυτή που δημιουργήθηκε κατά την διάρκεια της ESD αλλά δεν αναγνωρίστηκε από τον ενδοσκόπο παρά μόνο μετά την ολοκλήρωση της ενδοσκόπησης με την βοήθεια κάποιας απεικονιστικής μεθόδου και β) αυτή που δημιουργήθηκε μετά την ενδοσκοπική παρέμβαση λόγω θερμικού τραυματισμού από τον καυτηριασμό/αιμόσταση κατά την ESD. Έχει παρατηρηθεί ότι οι περισσότερες καθυστερημένες διατρήσεις αναπτύσσονται κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών (έως και 12-14 ώρες μετά) ενώ σε μερικές περιπτώσεις καθυστερημένη διάτρηση έχει επιβεβαιωθεί μετά το πρώτο 24ωρο ή και λίγες μέρες μετά. Στις περιπτώσεις που η διάτρηση διαπιστώνεται με σχετική καθυστέρηση, εύρημα στην αξονική κοιλίας μπορεί να αποτελέσει η

ύπαρξη αποστήματος στη θέση της βλάβης, εξωεντερικά ή σε άλλη θέση ενδοκοιλιακά. Επίσης, όταν η ESD γίνεται στο ορθό κάτω από την ανάκαμψη του περιτοναίου, η πιθανή διάτρηση μπορεί να διαπιστωθεί με την παρουσία αέρα οπισθοπεριτοναϊκά (οπισθοπνευμοπεριτόναιο) ή και με περιπρωκτικό απόστημα (20) (21).

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει ώστε να αξιολογηθούν οι παράγοντες κίνδυνου διάτρησης κατά την ESD στο κολοορθό (20). Έχει διαπιστωθεί ότι παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο διάτρησης είναι το μεγάλο μέγεθος του όγκου, η ύπαρξη ίνωσης στον υποβλεννογόνο χιτώνα, η θέση του μορφώματος και η διεξαγωγή της ESD από λιγότερο έμπειρους ενδοσκόπους. Η θέση του όγκου είναι αρκετά σημαντική. Οι περισσότερες διατρήσεις συμβαίνουν στο αριστερό κόλον και συγκεκριμένα στο σιγμοειδές το οποίο είναι ελεύθερο στην περιτοναϊκή κοιλότητα άρα και πιο ευκίνητο σε αντίθεση με άλλα τμήματα που είναι προσκολλημένα στο κοιλιακό τοίχωμα. Θέση στην οποία η διάτρηση είναι επίσης συχνή είναι το τυφλό. Το τυφλό, επειδή έχει σχήμα δίκην θόλου, δεν επιτρέπει στον ενδοσκόπο να διαχειριστεί εύκολα τα εργαλεία τα οποία έχουν τον άξονα τους κάθετο στο εντερικό τοίχωμα αυξάνοντας τον κίνδυνο τραυματισμού του. Γι' αυτό το λόγο, διαφορετικού τύπου μαχαιρίδια πρέπει να επιλεγούν, όπως πχ το hook knife, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος (21). Ένας άλλος παράγοντας, όπως αναφέρθηκε, είναι η εμπειρία του ενδοσκόπου. Η ESD είναι τεχνικά απαιτητική διαδικασία με υψηλή καμπύλη εκμάθησης. Όσο πιο έμπειρος είναι ο ενδοσκόπος με την διαδικασία και με την χρήση των εργαλείων, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος διάτρησης. Σε μελέτη έχει διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των συμβαμάτων (αιμορραγία, διάτρηση) ήταν πολύ μεγαλύτερος σε ιατρικά κέντρα που υποδέχονταν ετησίως μικρότερο αριθμό ασθενών για ESD (low volume centers) σε σχέση με κέντρα που είχαν μεγαλύτερο όγκο ασθενών (high volume centers) (19).

Όσον αφορά στον τρόπο αντιμετώπισης μίας διάτρησης, αυτό ποικίλει ανάλογα με την σοβαρότητά της. Μικρής έκτασης διατρήσεις με ελάχιστο περιεχόμενο να διαρρέει εκτός του αυλού του εντέρου οι οποίες αναγνωρίζονται κατά την διάρκεια της ESD αντιμετωπίζονται επιτυχώς με την εφαρμογή ενδοσκοπικών κλιπς. Ο ασθενής μετά την επέμβαση τίθεται σε δίαιτα ουδέν per os και ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή υποστηρικτικά. Για μεγαλύτερες διατρήσεις η χρήση βρόγχου και κλιπ μπορεί να κλείσει ενδοσκοπικά την διάτρηση. Η χρήση OTCC (over-the-scope-clip) έχει αναφερθεί επίσης ότι μπορεί να αντιμετωπίσει επιτυχώς μια διάτρηση (21). Ωστόσο, το gold-standard για την αντιμετώπιση μιας μεγάλης σε έκταση διάτρησης που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ενδοσκοπικά και οδηγεί σε περιτονίτιδα και σοβαρή σήψη είναι το χειρουργείο (εικόνα 3). Το χειρουργείο θα πρέπει να διενεργείται σε επείγουσα βάση για να αποφευχθεί η βακτηριακή περιτονίτιδα που μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε σοβαρή σήψη και θάνατο. Ο ενδοσκόπος θα πρέπει να είναι έτοιμος να αναγνωρίσει και να αντιμετωπίσει, αν είναι δυνατόν, μία διάτρηση αλλά οφείλει να λάβει κάποια μέτρα

προφυλακτικά κατά την προετοιμασία του ασθενή και πριν την ESD ώστε να μειώσει τον κίνδυνο.



Εικόνα 3: Μικρής έκτασης διάτρηση σε χειρουργικό παρασκεύασμα

Η επαρκής προετοιμασία για την πιθανότητα διάτρησης έγκειται: α) στην σωστή προετοιμασία του εντέρου για την μείωση του μικροβιακού φορτίου, β) στην επιλογή του κατάλληλου εξοπλισμού, όπως ενδοσκόπιο και μαχαιρίδια ανάλογα με την θέση του μορφώματος και το μέγεθός του, γ) στην χρήση διοξειδίου του άνθρακα κατά την εμφύσηση που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο διάτρησης, δ) στην χρήση διαλυμάτων που βοηθούν στην επαρκή και μεγάλης διάρκειας ανύψωση στον βλεννογόνο όπως είναι το διάλυμα υαλουρονικού οξέος (21).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της JGES, το ποσοστό διάτρησης κατά την ESD κυμαίνεται από 2%-14% κι είναι αρκετά μεγαλύτερο σε σχέση με την EMR κατά την οποία διάτρηση συμβαίνει στο 0,58%-0,8% των περιπτώσεων μόνο (5).

Σύμφωνα με πρόσφατη μετά-ανάλυση σχετικά με τις επιπλοκές της ESD, το ποσοστό άμεσης και καθυστερημένης διάτρησης ήταν 4,2% και 0,22% αντίστοιχα (20). Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στα ποσοστά μεταξύ των ασιατικών και των δυτικών χωρών με τις τελευταίες να έχουν αυξημένα ποσοστά της τάξης του 6,6% και 1,2% για άμεση και καθυστερημένη διάτρηση αντίστοιχα. Τα στοιχεία αυτά φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.( σχήμα 12 )

Adverse events	Studies, <i>n</i>	Patients/tumors, <i>n</i>	Rate (95% CI), %		
			Total	Asian countries	Western countries
Immediate					
Bleeding	24	2,274/2,319	0.75 (0.31-1.8)	0.39 (0.11-1.3)	3.3 (1.4-7.6)
Perforation	98	13,291/13,498	4.2 (3.5-5.0)	3.8 (3.1-4.6)	6.6 (4.6-9.4)
Delayed					
Bleeding	80	11,079/11,260	2.1 (1.6-2.6)	1.8 (1.4-2.4)	3.9 (2.5-5.8)
Perforation	30	3,887/3,948	0.22 (0.11-0.46)	0.18 (0.08-0.42)	1.2 (0.29-4.6)

CI, confidence interval.

### Σχήμα 12: Ποσοστά επιπλοκών μετα από ESD

Σύμφωνα με άλλη σειρά μελετών από τους Saito et al (22), η διάτρηση άγγιξε το ποσοστό του 4,9%, δηλαδή σε 54 από 1110 περιπτώσεις ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα υπήρξαν στην μελέτη των Lee et al (23), όπου το ποσοστό δεν ξεπέρασε το 5,3% στις 1000 περιπτώσεις ESD που εξετάστηκαν. Πιο πρόσφατες μελέτες όπως αυτή των Hotta et al (24), έδειξαν ότι η διάτρηση συνέβη μόνο στο 2,1% των ασθενών. Τέλος, μελέτες για τις επιπλοκές της ESD έγιναν σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως οι υπερήλικοι (>70 ετών) στις οποίες όμως δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά των επιπλοκών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (25).

Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται τα ποσοστά όψιμης διάτρησης σε διάφορες μελέτες (26).(πίνακας 3)

Author	Year	Country	Number of cases	Post-ESD perforation rate	Bleeding rate
Tamegai et al.	2007	Japan	71	–	1.4%
Hurlstone et al.	2007	UK	42	2.4%	9.5%
Fujishiro et al.	2007	Japan	200	6.0%	0.5%
Zhou et al.	2009	China	74	8.1%	1.4%
Isomoto et al.	2009	Japan	292	7.9%	0.7%
Saito et al.	2009	Japan	405	3.5%	1.0%
Iizuka et al.	2009	Japan	38	7.9%	–
Hotta et al.	2010	Japan	120	7.5%	–
Niimi et al.	2010	Japan	310	4.8%	1.6%
Yoshida et al.	2010	Japan	250	6.0%	2.4%
Toyonaga et al.	2010	Japan	512	1.8%	1.6%
Matsumoto et al.	2010	Japan	203	6.9%	–
Uraoka et al.	2011	Japan	202	2.5%	0.5%
Shono et al.	2011	Japan	137	3.6%	3.6%
Kim et al.	2011	Korea	108	20.4%	–
Lee et al.	2011	Korea	499	7.4%	–
Probst et al.	2012	Germany	76	1.3%	7.9%
Okamoto et al.	2013	Japan	30	0.0%	0.0%
Nawata et al.	2014	Japan	150	0.0%	0.0%

## 5.2 Αιμορραγία

Η αιμορραγία αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της ESD κι όλων των ενδοσκοπικών τεχνικών αφαίρεσης πολυπόδων. Μπορεί να κυμανθεί από ήπια έως σοβαρή απώλεια αίματος από το ορθό. Πολλές φορές μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμική αστάθεια και να θεωρηθεί απειλητική για την ζωή του ασθενούς (υπογκαιμικό σοκ). Η αιμορραγία στην ESD ταξινομείται σε δύο κατηγορίες όπως ακριβώς και η διάτρηση δηλαδή σε άμεση ή καθυστερημένη/όψιμη. Άμεση θεωρείται η αιμορραγία που λαμβάνει χώρα ενεργά κατά την διάρκεια διεξαγωγής της ESD. Από την άλλη πλευρά, η καθυστερημένη αιμορραγία ορίζεται ως απώλεια αίματος από το ορθό (αιματοχεσία) μετά την ολοκλήρωση της ενδοσκόπησης. Η άμεση αιμορραγία προκαλείται από τον τραυματισμό αγγείων και είναι συνήθως μικρή, αυτοπεριοριζόμενη και δεν εμποδίζει την ολοκλήρωση της ESD. Ως κλινικά σημαντική αιμορραγία που συνδέεται με την ESD ορίζεται αυτή κατά την οποία ο ασθενής εμφανίζει αιματοχεσία με μείωση της αιμοσφαιρίνης  $\geq 2\text{gr/dl}$  ή όταν χρειαστεί μετάγγιση αίματος. Η όψιμη αυτή αιμορραγία συνήθως συμβαίνει 2-7 ημέρες μετά την ενδοσκοπική εκτομή. Έχουν αναφερθεί όμως και περιπτώσεις στις οποίες εκδηλώνεται μετά από 14 ημέρες (2 εβδομάδες αργότερα) (20).

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει για να προσδιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία μετά από ESD. Έτσι, έχει διαπιστωθεί ότι με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας συνδέεται: 1) η χρήση αντιπηκτικών / αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων, 2) η υπέρταση, 3) το μέγεθος εκτομής, 4) οι άμισχοι πολύποδες, 5) η μεγάλη αιμορραγία κατά την διάρκεια της εκτομής (27), (28). Επίσης, αναφέρεται ότι η θέση του μορφώματος παίζει σημαντικό ρόλο στο αν θα εμφανιστεί αιμορραγία ή όχι. Για παράδειγμα, η εκτομή αλλοιώσεων στο τυφλό έχει υψηλά ποσοστά αιμορραγίας σε σχέση με άλλα τμήματα του εντέρου (29). Το ίδιο συμβαίνει και με την παρουσία αλλοιώσεων στο ορθό που έχει αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αιμορραγίας. Αυτό οφείλεται κυρίως στην πλούσια φλεβική και αρτηριακή αιμάτωση της περιοχής. Τέλος, παράγοντα κινδύνου αποτελεί το μέγεθος της βλάβης ειδικά όταν ξεπερνά τα 40mm (20).

Γενικά, η αιμορραγία κατά την ESD είναι πάρα πολύ συχνή και δεν θεωρείται επιπλοκή όταν πρόκειται για μικρές εστίες από τραυματισμό μικρών αγγείων. Σε αυτήν την περίπτωση, εξ επαφής καυτηριασμός με το άκρο του ενδοσκοπικού μαχαιριδίου ή με την χρήση αιμοστατικών λαβίδων είναι επαρκής. Με παρόμοιο τρόπο, χρήση αιμοστατικών λαβίδων μπορεί να γίνει για αιμόσταση σε μεγάλα αγγεία. Κατά την διαδικασία καυτηριασμού των αγγείων, ο ενδοσκόπος θα πρέπει να έχει υπόψιν του ότι ο υπερβολικός καυτηριασμός των αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε θερμικό τραυματισμό του τοιχώματος του εντέρου, ο οποίος με τη σειρά του θα οδηγήσει σε όψιμη αιμορραγία μετά την ολοκλήρωση της ESD. Εκτός από αιμοστατικές λαβίδες, η αιμορραγία μπορεί να σταματήσει με χρήση κλιπς. Η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με μέτρο

καθώς τα κλιπς παρεμβαίνουν και δυσχεραίνουν την υποβλεννογόνιο διατομή. Σε γενικές γραμμές, συστήνεται η αναγνώριση και ο προφυλακτικός καυτηριασμός των υποβλεννογόνιων αγγείων πριν αυτά αιμορραγήσουν (21). Σε αντίθεση με την αιμορραγία που προκύπτει κατά την ενδοσκόπηση, τα διάφορα μέτρα προφύλαξης για την όψιμη αιμορραγία δεν φαίνεται να έχουν αποτέλεσμα. Βάσει μελετών, κανένα είδος προφυλακτικής θεραπείας δεν συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο όψιμης αιμορραγίας. Η έγχυση αδρεναλίνης, ο καυτηριασμός και η εφαρμογή κλιπς ως μέτρα πρόληψης δεν μείωσαν τον κίνδυνο και δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους (20), (30). Πολύ λίγες πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι μόνο για μορφώματα >2cm, η εφαρμογή κλιπς μπορεί να δράσει ευεργετικά (0% το ποσοστό αιμορραγίας με προφυλακτικά κλιπς έναντι 8,2% χωρίς κλιπς) (31). Σε περίπτωση που η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί ενδοσκοπικά προτείνεται ο εμβολισμός με την διεξαγωγή αγγειογραφίας.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της JGES, το ποσοστό αιμορραγίας μετά από ESD κυμαίνεται από 0,7 έως 2,2% (5). Πρόσφατη μετα ανάλυση για τις επιπλοκές της ESD ανέδειξε παρόμοια ποσοστά, με την άμεση αιμορραγία να αγγίζει το 0,75% και την καθυστερημένη αιμορραγία το 2,1%. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά αυτά των επιπλοκών ανάμεσα στις ασιατικές και τις δυτικές χώρες με τις τελευταίες να εμφανίζουν πολύ πιο υψηλά ποσοστά της τάξης του 3,9% (20) (σχήμα 12).

Κατά τους Saito et al (22) σε μία μεγάλη σειρά 1110 περιστατικών υπήρξαν 17 περιπτώσεις αιμορραγίας μετά από ESD δηλαδή ένα ποσοστό 1,5%. Παρόμοια ποσοστά αιμορραγίας ως επιπλοκή μετά την ολοκλήρωση της ESD ανέδειξε η μελέτη των Hotta et al (24) στην οποία αιμορραγία συνέβη στο 1,4% των ασθενών. Σύμφωνα με τους Nimmi et al (32), το ποσοστό ήταν λίγο μικρότερο, περίπου στο 1,3% και η αιμορραγία αντιμετωπίστηκε ενδοσκοπικά χωρίς την ανάγκη μετάγγισης αίματος. Τέλος, έρευνες σε ειδικές ομάδες του πληθυσμού, όπως οι υπερήλικες, δεν ανέδειξαν διαφορά αναφορικά με τα ποσοστά των επιπλοκών μετά την ενδοσκοπική εκτομή. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα ποσοστά αιμορραγίας σε διάφορες μελέτες.

Μεγάλη συζήτηση υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με την λήψη αντιπηκτικών/αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων πριν την ESD και το κατά πόσο αυτή συνδέεται με αυξημένη εμφάνιση αιμορραγίας μετά την ESD. Στις περισσότερες μελέτες αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αντιθρομβωτικής αγωγής και εμφάνισης αιμορραγίας γι' αυτό και προτείνεται η διακοπή ή η αντικατάστασή τους με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως θεραπεία-γέφυρα μέχρι την επανέναρξή τους. Πιο αναλυτικά, η στρατηγική που προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες για αυτούς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά φάρμακα βασίζεται στον διαχωρισμό των ασθενών σε: ομάδα υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια και ομάδα χαμηλού κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Για ασθενείς



που λαμβάνουν ασπιρίνη ως μονοθεραπεία, δεν χρειάζεται να την διακόψουν αν ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Αν ανήκουν σε ομάδα χαμηλού κινδύνου πρέπει να την σταματήσουν 3-5 ημέρες πριν την ESD. Για ασθενείς που λαμβάνουν παράγωγα θειοπυριδίνης (π.χ. κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη), υπάρχει σύσταση να αντικατασταθούν με ασπιρίνη ή σιλισταζόλη για 5-7 ημέρες πριν την ESD αν ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου, ενώ αν ανήκουν στην ομάδα χαμηλού κινδύνου μπορεί να το διακόψουν 5-7 ημέρες πριν. Για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης με βαρφαρίνη ή dabigatran (pradaxa) δεν γίνεται να υποβληθούν σε ESD μέχρι την αντικατάσταση της βαρφαρίνης ή dabigatran με HXMB. Η επανέναρξη του αντιθρομβωτικού φαρμάκου που έχει διακοπεί μπορεί να γίνει άμεσα όταν επιβεβαιωθεί ενδοσκοπικά η αιμόσταση. Προσεκτική παρακολούθηση πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς μετά την επανέναρξη της αντιθρομβωτικής τους αγωγής για έγκαιρη αναγνώριση πιθανής αιμορραγίας (5) (33).

### 5.3 Coagulation syndrome

Το σύνδρομο μετά από καυτηριασμό [coagulation syndrome-CS] είναι σύνδρομο που αφορά τον διατοιχωματικό τραυματισμό του εντέρου λόγω καυτηριασμού κατά την διάρκεια μιας ενδοσκοπικής εκτομής όπως η ESD. Η διάγνωση του συνδρόμου είναι κλινική και βασίζεται στην παρουσία σημείων όπως η κοιλιακή ευαισθησία ή και αναπηδώσα ευαισθησία στο σημείο που έχει γίνει η εκτομή, σημεία περιτοναϊσμού που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της φλεγμονής του ορογόνου με συνοδό πυρετό, λευκοκυττάρωση και αυξημένους δείκτες λοίμωξης όπως η CRP και η TKE χωρίς όμως εμφανή εικόνα διάτρησης στην ακτινογραφία ή την αξονική κοιλίας μετά την ESD. Είναι αρκετές φορές που η εικόνα αυτή συγγέεται με εικόνα πιθανής διάτρησης, γι' αυτό ο ενδοσκόπος πρέπει να είναι έτοιμος να διαχωρίσει αυτές τις δύο οντότητες για να μην οδηγηθεί ο ασθενής στο χειρουργικό τραπέζι χωρίς ουσιαστικό λόγο. Βέβαια είναι γνωστό ότι σοβαρής μορφής CS που σημαίνει εμφάνιση έντονης κοιλιακής δυσφορίας με πολύ αυξημένους δείκτες φλεγμονής, μπορεί εν τέλει να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάτρηση. Το ποσοστό εμφάνισης του συνδρόμου είναι σχετικά χαμηλό όταν πρόκειται για ενδοσκοπικές τεχνικές όπως η πολυπεκτομή με βρόγχο ή η EMR. Ωστόσο το ποσοστό αυξάνεται όταν μιλάμε για CS μετά από ESD. Όπως φαίνεται κυμαίνεται από 4,8% έως 14,2%, ποσοστό πολύ πιο υψηλό σε σχέση με το CS μετά από EMR (20).

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του CS μετά την ESD έχουν αποδειχθεί ότι είναι οι εξής: 1) Το φύλο. Οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση του συνδρόμου απ' ότι οι άνδρες. 2) Το μέγεθος του όγκου. Όσο πιο μεγάλος είναι ο όγκος που αφαιρείται τόσο πιο πιθανό είναι να χρειαστεί περισσότερος καυτηριασμός για την επίτευξη αιμόστασης, 3) Η χρονική διάρκεια της ESD. Η διάρκεια  $\geq 90$  λεπτών αυξάνει τον κίνδυνο για CS. 4) Η ύπαρξη

ίνωσης στον υποβλεννογόνιο χιτώνα. 5) Η θέση του όγκου. Όταν το μόρφωμα βρίσκεται στο δεξιό κόλον και συγκεκριμένα στο τυφλό είναι υψηλότερος ο κίνδυνος επιπλοκών επειδή το τοίχωμα του είναι λεπτό και η εμφύσηση CO<sub>2</sub> δημιουργεί αυξημένες πιέσεις λόγω του σχήματός του με αποτέλεσμα να γίνεται πιο ευάλωτο σε τραυματισμό (34).

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση του συνδρόμου, στις περισσότερες περιπτώσεις η θεραπεία είναι συντηρητική. Τα συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται μέσα σε 24 ώρες και υποχωρούν τελείως μέσα σε 96 ώρες. Η χειρουργική παρέμβαση δεν έχει θέση στην διαχείριση του CS παρά μόνο αν εξελιχθεί σε διάτρηση που δεν μπορεί να ελεγχθεί ενδοσκοπικά. Ο ασθενής τίθεται σε δίαιτα ουδέν per os, λαμβάνει ενδοφλέβια ευρέως φάσματος αντιβιοτική αγωγή και ενυδάτωση. Σε περιπτώσεις ασθενών που η συμπτωματολογία είναι ήπια, η αντιμετώπιση μπορεί να γίνει με από του στόματος αντιβιοτική αγωγή σε εξωνοσοκομειακή βάση με στενή παρακολούθηση του ασθενούς με συχνούς επανελέγχους για την αξιολόγηση του πόνου και της υπόλοιπης συμπτωματολογίας (20). Σε πρόσφατη μελέτη έχει βρεθεί ότι η χορήγηση μιας δόσης αντιβιοτικής αγωγής πριν την ESD και δύο δόσεων ανά 8ωρο μετά την ενδοσκόπηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου. Επίσης, η προφυλακτική χορήγηση συνδέεται με χαμηλότερο επίπεδο πόνου και μειωμένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι το ποσοστό εκδήλωσης CS είναι σχετικά χαμηλό οπότε δεν δικαιολογεί την προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης σ' όλους τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε ενδοσκοπική εκτομή. Οι ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου λόγω των παραγόντων που αναφέρθηκαν προηγουμένως είναι αυτοί που θα επωφεληθούν από την προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης (35).

Μέτρα που θα μπορούσαν να ληφθούν κατά την ESD για την μείωση της εμφάνισης του συνδρόμου είναι: α) η χρήση διαλυμάτων έγχυσης για την επίτευξη μακράς διάρκειας ανύψωσης του υποβλεννογόνιου χιτώνα ώστε να αυξηθεί το πάχος του τοιχώματος και να μειωθεί το θερμικό έγκαυμα και β) η χρήση κλιπς για την συρραφή των ελλειμμάτων στον μυϊκό χιτώνα.

#### 5.4 Στένωση

Ως στένωση μετά από ESD ορίζεται η μείωση της διαμέτρου του αυλού του εντέρου σε βαθμό που το ενδοσκόπιο αδυνατεί να προωθηθεί περαιτέρω. Υπάρχουν πολύ περιορισμένες έρευνες για την στένωση του παχέος εντέρου και του ορθού μετά από ενδοσκοπική εκτομή. Οι Hayashi et al (36) αναφέρουν ότι το ποσοστό ανάπτυξης στένωσης ήταν 0,49%, δηλαδή 4 από τους 822 ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, στένωση αναπτύχθηκε στο 11% των ασθενών όπου η επιφάνεια

εκτομής κάλυπτε από  $\geq 90\%$  έως  $<100\%$  της περιφέρειας του αυλού και στο 50% των ασθενών (δηλαδή 2 στους 4) στους οποίους η εκτομή περιελάμβανε το 100% της περιφέρειας του αυλού. Σε άλλη μελέτη που αφορούσε 69 περιπτώσεις όγκων του ορθού, όταν ο όγκος καταλάμβανε  $>75\%$  της περιφέρειας, η ανάπτυξη στένωσης μετά την ESD άγγιξε το 71,4% των ασθενών. Συμπερασματικά, σημαντικός παράγοντας κινδύνου για στένωση είναι η επιφάνεια εκτομής όταν αυτή αφορά  $\geq 90\%$  της περιφέρειας του αυλού του εντέρου. Οι στενώσεις αυτές λύνονται με ενδοσκοπική διαστολή με μπαλόνι. Ο ρόλος της τοπικής εφαρμογής αλοιφών με αντιφλεγμονώδη δράση η έγχυσης στεροειδών μέσα στην αλλοίωση δεν έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει ή αναστέλλει την δημιουργία στενώσεων (20).

Είναι γεγονός ότι η ESD στο παχύ έντερο και το ορθό συνδέεται με υψηλό ποσοστό επιπλοκών σε σχέση με άλλες τεχνικές ενδοσκοπικής αφαίρεσης αλλοιώσεων, κυρίως επειδή αποτελεί μια τεχνικά δύσκολη διαδικασία λόγω των ανατομικών χαρακτηριστικών του εντερικού αυλού. Οι συνηθέστερες επιπλοκές είναι η αιμορραγία και η διάτρηση όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι οποίες όμως αρκετά συχνά αντιμετωπίζονται επιτυχώς κατά την διάρκεια της ESD και δεν επιβαρύνουν τον ασθενή. Με την κατάλληλη προετοιμασία του ασθενούς, την επιλογή των κατάλληλων εξαρτημάτων και συσκευών και την αυξανόμενη εμπειρία του ενδοσκόπου, οι επιπλοκές αυτές περιορίζονται αισθητά και κάνουν την ESD μία τεχνική ασφαλή και αποτελεσματική για συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών.

## 6. Υλικά & συσκευές

Η ESD είναι μια απαιτητική τεχνική αφαίρεσης επιφανειακών αλλοιώσεων στο παχύ έντερο και στο ορθό. Αυτό διότι χρειάζεται όχι μόνο ικανότητες και εξειδικευμένη εκπαίδευση από την πλευρά του ενδοσκόπου αλλά και μεγάλη εξοικείωση με ένα ευρύ φάσμα συσκευών όπως ενδοσκόπια, υψηλής συχνότητας γεννήτριες, ενδοσκοπικά μαχαιρίδια, συσκευές άρδευσης, καλύπτρες. Επίσης, ο ενδοσκόπος θα πρέπει να έχει εμπειρία από διάφορες τεχνικές έλξης του μορφώματος. Η εκπαίδευση όσον αφορά στη διαδικασία, στις τεχνικές αλλά και στον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της ESD είναι κάτι παραπάνω από αναγκαία. Με αυτήν θα επιτευχθεί μείωση των επιπλοκών, μείωση του χρόνου διεξαγωγής της, αύξηση της αποτελεσματικότητας και του προφίλ ασφαλείας της ώστε να υιοθετηθεί ευρέως από τις δυτικές χώρες πέρα από τα σύνορα της Ιαπωνίας και άλλων ανατολικών χωρών όπου γνωρίζει ήδη μεγάλη αποδοχή.

Ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία για μια ασφαλή ESD είναι η καλή προετοιμασία του εντέρου πριν την ενδοσκόπηση. Στόχος είναι η αποφυγή επιπλοκών όπως η βακτηριακή περιτονίτιδα σε περίπτωση ιατρογενούς διάτρησης του εντέρου. Σε περίπτωση που διαπιστωθούν υπολείμματα κατά την έναρξη της ενδοσκόπησης, η διαδικασία πρέπει να διακοπεί άμεσα και να γίνει εκ νέου η προετοιμασία του εντέρου. Η καθαριστική ουσία που χρησιμοποιείται ευρέως είναι η πολυαιθυλενογλυκόλη. Έχει ωσμωτική δράση, προωθεί την πλήρη κένωση του εντέρου και συνήθως χορηγείται σε διάστημα 4-6 ωρών πριν την ESD. Σε αρκετά κέντρα χορηγείται προφυλακτικά μια δόση αντιβιοτικής αγωγής, στις περισσότερες περιπτώσεις ένα γραμμάριο κεφαλοσπορίνης 2<sup>ης</sup> γενιάς περίπου 20-30 λεπτά πριν (37).

Όσον αφορά στη νάρκωση και στην αναλγησία, χορηγούνται ενδοφλέβια: α) ουσίες με κατασταλτική, υπνωτική δράση όπως βενζοδιαζεπίνες, συνήθως μιδαζολάμη 2-3mg, β) ουσίες με αναλγητική δράση της κατηγορίας των οπιοειδών π.χ. πενταζοκίνη 15mg, γ) ουσίες με αντί-περισταλτική δράση όπως βουτυλοσκοπολιμίνη ή γλυκογόνη. Είναι σημαντικό οι ασθενείς να υποβάλλονται σε ενσυνείδητη νάρκωση κατά την διαδικασία για να μπορούν να αλλάζουν θέση όταν αυτό χρειάζεται για την διευκόλυνση του ενδοσκόπου. Η ενσυνείδητη νάρκωση είναι η μέθοδος που κυριαρχεί για την καλύτερη συνεργασία του ασθενή. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ολική αναισθησία ίσως επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα λόγω μείωσης των επιπλοκών που προκύπτουν από το γεγονός ότι ο ασθενής κινείται. Η κίνηση αυτή του ασθενή μειώνει την καλή ορατότητα του πεδίου και μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση ή αιμορραγία. Γενικά, πλεονέκτημα της ολικής αναισθησίας με ενδοτραχειακή διασωλήνωση από αναισθησιολόγο, θεωρούνται η βέλτιστη απεικόνιση του εντέρου και η μείωση των επιπλοκών. Στα μειονεκτήματα συγκαταλέγεται η παρατεταμένη διαμονή στο νοσοκομείο, η αναγκαιότητα ύπαρξης αναισθησιολόγου (που δεν είναι εφικτό σε

όλα τα ιατρικά κέντρα) και το γεγονός μερικοί ασθενείς ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου λόγω συννοσηροτήτων κάτι που καθιστά την διασωλήνωση από δύσκολη ως επικίνδυνη (37).

Άλλο σημαντικό θέμα πριν την ύπαρξη της ESD είναι η εξασφάλιση του απαραίτητου εξοπλισμού που θα διευκολύνει την ομαλή διεξαγωγή της ενδοσκόπησης. Η εμφύσηση με διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) έχει αποδειχθεί ότι παρέχει κάποια πλεονεκτήματα σε σχέση με την εμφάνιση αέρα που επίσης είχε χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο παρελθόν. Το διοξείδιο του άνθρακα απορροφάται 160 φορές πιο γρήγορα από το άζωτο και 13 φορές πιο γρήγορα από το οξυγόνο, τα οποία ήταν τα κύρια συστατικά μέχρι πρόσφατα. Λόγω αυτού, η διάταση του αυλού του έντερου είναι λιγότερο παρατεταμένη και ο ασθενής δεν εμφανίζει κοιλιακή δυσφορία μετά από χρονοβόρες εκτομές. Επιπλέον, η γρήγορη επανορρόφηση του διοξειδίου του άνθρακα μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης πνευμοπεριτοναίου σε περίπτωση διάτρησης (38) (εικόνα 4).



Εικόνα 4: Συσκευή olympus για εμφύσηση CO<sub>2</sub>

Η ESD απαιτεί διάφορα μονοπολικά ή διπολικά εργαλεία τα οποία λειτουργούν πιο αποτελεσματικά με το κατάλληλο ρεύμα που προέρχεται από μια ηλεκτροχειρουργική μονάδα

(ESU). Οι πιο σύγχρονες μονάδες έχουν την δυνατότητα να υπολογίζουν την αντίσταση του ιστού. Η αντίσταση του ιστού επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η διήθηση λίπους στον υποβλεννογόνιο. Αυτές οι μονάδες όμως προσαρμόζονται στην διαφορετική αντίσταση του ιστού με την παροχή ρεύματος σταθερής τάσης. Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία ηλεκτροχειρουργικών μονάδων για ασφαλή ESD και επιτυχή διεξαγωγή όλων των φάσεων της: σήμανση, περιφερική τομή, υποβλεννογόνια διατομή, καυτηριασμό αγγείων με χρήση αιμοστατικών λαβίδων.

Η ESU που χρησιμοποιείται συνήθως είναι η ERBE VIO 300D (38) (εικόνα 5). Αυτή έχει το πλεονέκτημα του υψηλού επιπέδου προσαρμογής αφού μπορεί να αλλάξει ρυθμίσεις που αφορούν το βάθος τομής, την συχνότητα, την ενέργεια κοπής (όσο μεγαλύτερη τόσο καλύτερη αιμόσταση). Η VIO300D παρέχει μια σειρά από κλασσικές λειτουργίες για την ESD: 1) η λειτουργία ENDO CUT διαιρεί την διαδικασία εκτομής με ελεγχόμενη κοπή με μεσοδιαστήματα αιμόστασης. Ο χειρίστης μπορεί να προσαρμόσει την επιθυμητή ένταση του καυτηριασμού βασιζόμενος στο πάχος του τοιχώματος του έντερου και στον κίνδυνο αιμορραγίας. 2) Η λειτουργία DRY CUT δίνει την δυνατότητα μεγαλύτερης έντασης καυτηριασμού άρα αιμόστασης και έχει θέση τόσο στην αρχική τομή όσο και κατά την φάση της περιφερικής τομής. 3) Η λειτουργία FORCED COAG παρέχει υψηλής τάσης ρεύμα καυτηριασμού το οποίο δημιουργεί σπινθήρα που επάγει αποτελεσματική αιμόσταση κατά την διάρκεια της φάσης της υποβλεννογόνιας διατομής. 4) Η λειτουργία SWIFT COAG παρέχει χαμηλότερης τάση ρεύμα σε σχέση με την FORCED COAG και επιτυγχάνει ταχύτερα αιμόσταση με μικρότερη καταστροφή ιστού. 5) Η λειτουργία SOFT COAG που χρησιμοποιείται για σήμανση και επιλεκτική αιμόσταση με χρήση λαβίδων βιοψίας (38) (39).



Εικόνα 5: VIO 300® D Electrosurgical Unit. ERBE

## 6.1 Ενδοσκόπια

Η επιλογή του κατάλληλου ενδοσκοπίου επηρεάζεται από παράγοντες όπως η μορφολογία της βλάβης, η θέση της, ο τύπος του ενδοσκοπικού μαχαιριδίου και ο κίνδυνος αιμορραγίας. Το ιδανικό ενδοσκόπιο θα πρέπει να διαθέτει μια υψηλής ανάλυσης εικόνα με καλή εστίαση και μεγέθυνση για ευκολότερο προσδιορισμό των πλάγιων ορίων και καλύτερο χαρακτηρισμό της μικροαγγειακής αρχιτεκτονικής της βλάβης. Μερικοί ενδοσκόποι προτιμούν ένα ευρύ κανάλι βιοψίας το οποίο θα κάνει πιο εύκολη την αναρρόφηση αίματος ή και νερού όταν χρειαστεί. Τέλος, αναγκαία είναι η ύπαρξη καναλιού εκτόξευσης νερού για την απομάκρυνση υπολειμμάτων / αίματος από το πεδίο (38).

## 6.2 Ενδοσκοπικά μαχαιρίδια

Διάφορα ενδοσκοπικά μαχαιρίδια είναι διαθέσιμα για χρήση ανάλογα με την θέση της βλάβης, την μορφολογία της, τον βαθμό ίνωσης και τον άξονα του μαχαιριδίου σε σχέση με το πλάνο διατομής (παράλληλα ή κάθετα). Χωρίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) τα tip cutting μαχαιρίδια, τα οποία έχουν ένα άκρο δίκην βελόνης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σήμανση, κοπή, διατομή και αιμόσταση. β) Τα blunt-tip μαχαιρίδια, τα οποία φέρουν ένα άκρο με μόνωση το οποίο εμποδίζει τον καυτηριασμό του μυϊκού χιτώνα. Αυτά αν και δεν είναι κατάλληλα για το αρχικό μαρκάρισμα της βλάβης, επιτυγχάνουν ταχύτερα την υποβλεννογονία διατομή. γ) Τα scissor-type μαχαιρίδια, τα οποία φαίνονται χρήσιμα σε όλα τα στάδια της ESD, αν και ακόμα δεν έχουν υιοθετηθεί ευρέως (39).

Στα tip cutting μαχαιρίδια ανήκουν:

1) Το dual knife το οποίο διαθέτει ένα μικροσκοπικό, μη μονωμένο, σε σχήμα θολού ηλεκτρόδιο στο άκρο του μαχαιριδίου μεγέθους 1,5mm (40). (Εικόνα 6)



Εικόνα 6: Dual knife

2) Το flex knife το οποίο έχει ένα άκρο δίκην βρόγχου, το οποίο προσαρμόζεται σε διάφορα μήκη για μαρκάρισμα, αρχική τομή και διατομή υποβλεννογόνιου χιτώνα (40). (Εικόνα 7)



Εικόνα 7: Flex knife

3) Το flush knife του οποίου κύριο πλεονέκτημα είναι η ικανότητα εκτόξευσης νερού που βοηθά τόσο στον καθορισμό του πεδίου όσο και στην διατήρηση της ανύψωσης του υποβλεννογόνιου χιτώνα (39) (42) (εικόνα 8).



Εικόνα 8: Flush knife

4) Το hook-knife το οποίο έχει άκρο σχήματος L σχεδιασμένο να λειτουργεί σαν άγκιστρο στον ιστό και να τον απωθεί, μειώνοντας τον κίνδυνο ρήξης του μυϊκού χιτώνα. Είναι πολύ χρήσιμο σε αλλοιώσεις όπου υπάρχει εικόνα έντονης ίνωσης (39) (40). (εικόνα 9)



Εικόνα 9: Hook knife

5) Το triangle-tip μαχαίριδιο το οποίο διαθέτει ένα τριγωνικό άκρο. Δεν χρησιμοποιείται συχνά λόγω μεγέθους και αυξημένου κινδύνου διάτρησης.(40) (εικόνα 10)

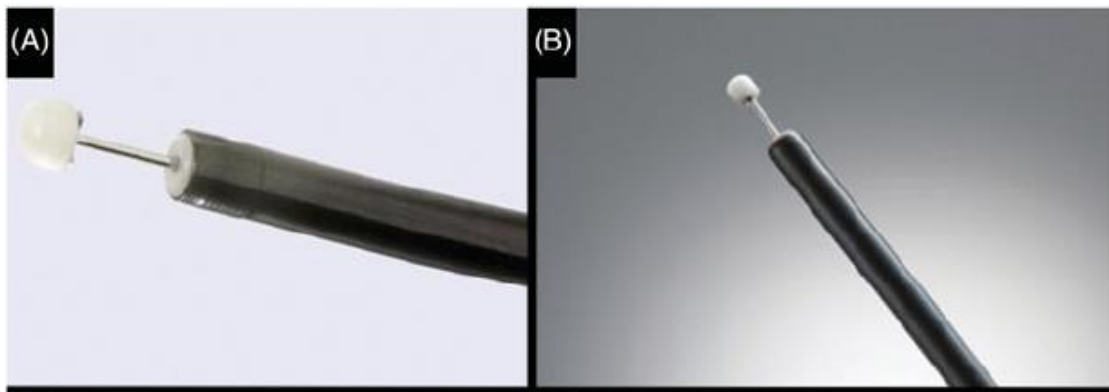




Εικόνα 10: triangle knife

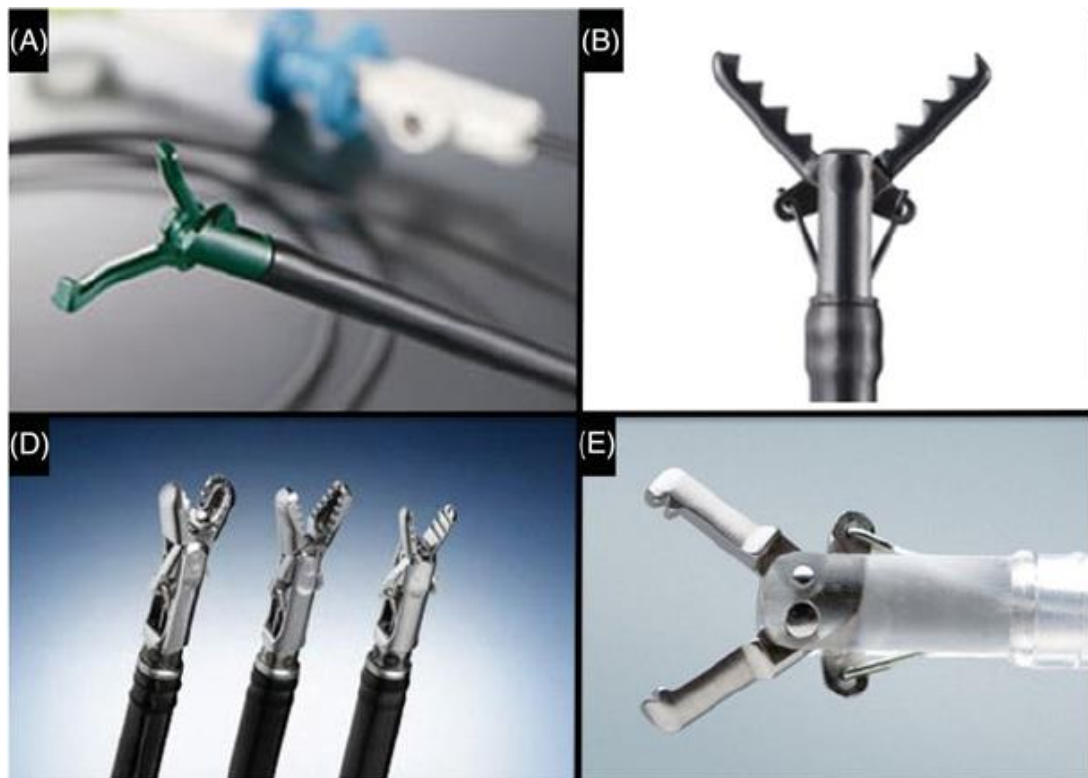
6) hybrid knife, 7) B-knife, 8) K-snare κ.α.

Στα blunt tip μαχαιρίδια ανήκουν το IT knife 2 και το IT knife nano ως κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας. Το IT knife 2 διαθέτει ένα κεραμικό άκρο το οποίο είναι μονωμένο ώστε να αποτρέπει τραυματισμούς του μυϊκού στρώματος. Η διατομή με την βοήθεια το It knife 2 είναι γρήγορη λόγω της μακριάς λεπίδας που φέρει. Το IT knife nano είναι παρόμοιο με το IT2 αλλά διαθέτει μικρότερο κεραμικό άκρο κατάλληλο για περιοχές με λεπτό τοίχωμα (41) (εικόνα 11).



Εικόνα 11: A) IT knife 2 B) IT knife nano

Τέλος, στην κατηγορία των scissor type μαχαιριδίων ανήκουν τα: SB knife, το hemostat-Y, το Clutch cutter κ.α. Ενδεικτικά, το Clutch cutter διαθέτει άκρο σαν ψαλίδι με άνοιγμα 0,4mm και μονωμένα εξωτερικά άκρα για την αποφυγή τραυματισμού των γύρω ιστών. Μπορεί να συλλαμβάνει, να έλκει και καυτηριάζει τον ιστό χρησιμοποιώντας ηλεκτροχειρουργικό ρεύμα.(39) (εικόνα 12)



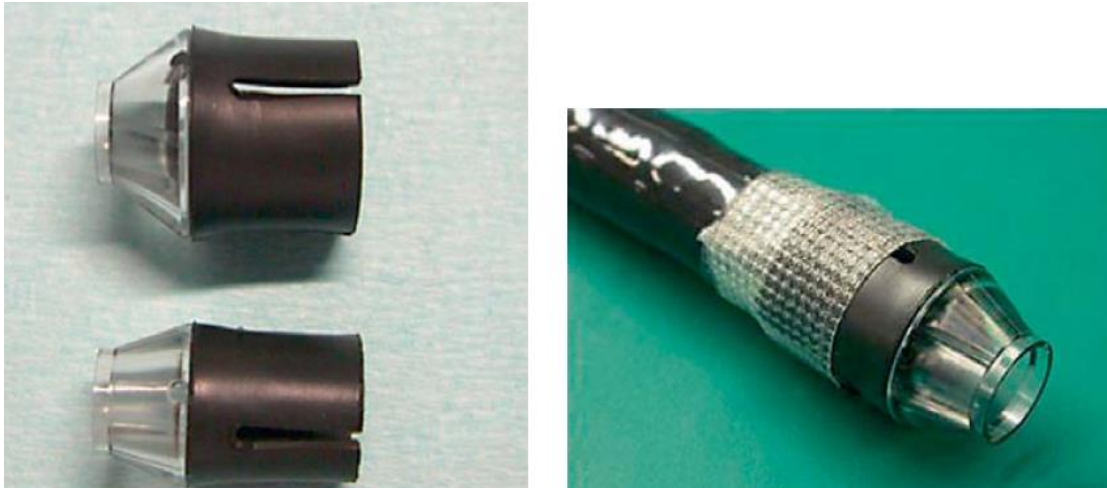
Εικόνα 12: A) SB knife, B) Clutch cutter D) Coagrasper E) Hemostat-Y

Αρκετά σημαντικό στην ESD διαδραματίζουν οι λαβίδες. Πολλές μονοπολικές ή διπολικές αιμοστατικές λαβίδες έχουν σχεδιαστεί για την αντιμετώπιση ή προφυλακτική αντιμετώπιση αιμορραγίας υποβλεννογόνιων αγγείων. Η Coagrasper της Olympus είναι μια μονοπολική αιμοστατική λαβίδα διαθέσιμη σε 2 μήκη, 165cm και 230cm για να προσαρμόζεται σε γαστροσκόπιο και κολonosκόπιο. Γενικά, οι λαβίδες για το κολοορθό έχουν άνοιγμα 4mm, ενώ ρόλο λαβίδας μπορεί να παίξουν και κάποια μαχαιρίδια όπως το Clutch cutter που περιεγράφηκε προηγουμένως (40) (εικόνα 12).

### 6.3 Καλύπτρες

Άλλο ένα εξάρτημα που διευκολύνει την ESD στο παχύ έντερο και το ορθό είναι οι καλύπτρες. Οι καλύπτρες είναι διαφανή ή αδιαφανή ή χρωματιστά κυλινδρικού σχήματος εξαρτήματα που προσαρμόζονται στην κορυφή του ενδοσκοπίου. Είναι διαθέσιμες σε μια μεγάλη ποικιλία σχημάτων, μεγεθών, υπό διάφορες εμπορικές επωνυμίες. Το εγγύς τμήμα της καλύπτρας τοποθετείται στην εξωτερική πλευρά του άπω άκρου του ενδοσκοπίου. Για να σταθεροποιηθεί και να μην μετακινηθεί κατά την ESD μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια αδιάβροχη αποστειρωμένη ταινία. Το άπω τμήμα της μπορεί να είναι κωνοειδές, ευθύγραμμο ή χωνοειδές,

με τρύπες στη μια ή και τις δύο πλευρές, σχεδιασμένο ώστε να αποτρέπεται η συσσώρευση υγρού μέσα στη καλύπτρα. Το βάθος του κάλυπτρου συνδέεται με τις διαγνωστικές ή θεραπευτικές εφαρμογές του και ταξινομείται ως βραχύ (1-2mm), μεσαίου μεγέθους (2-3mm) και μακρύ (>4mm). Βοηθούν στην σταθεροποίηση του ενδοσκοπίου, στην επίτευξη σωστής εστίασης για την απεικόνιση της βλάβης, στην έλξη του ιστού για καλύτερο διαχωρισμό στον υποβλεννογόνο χιτώνα και πολλές φορές δρουν αιμοστατικά μέσω συμπίεσης στο αγγείο.(38) (39) (42) (εικόνα 13)



Εικόνα 13: Καλύπτρες

Τέλος, πληθώρα παραγόντων έγχυσης έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανύψωση του υποβλεννογόνιου χιτώνα. Αυτά τα διαλύματα μπορούν να αναμειχθούν με indigo carmine ή μπλε του μεθυλενίου ώστε να βοηθήσουν στην οριοθέτηση του υποβλεννογόνου από τον μυϊκό χιτώνα. Ο φυσιολογικός ορός που συνήθως χρησιμοποιούνταν, εξαιτίας της γρήγορης απορρόφησής του απαιτεί συχνές επανεγχύσεις για να διατηρηθεί η επιθυμητή ανύψωση. Έχει βρεθεί ότι υπέρτονα διαλύματα ή διαλύματα με αυξημένο ιξώδες δημιουργούν μεγαλύτερης διάρκειας βλεννογονική ανύψωση. Τέτοια είναι ενδεικτικά: α) Υπέρτονο διάλυμα από 10% γλυκερίνη, 5% φρουκτόζη σε διάλυμα φυσιολογικού ορού που έχει αποδειχθεί ότι υπερέρχει του NS. Εναλλακτικά, κολλοειδή διαλύματα όπως το succinylated gelatin δίνουν το πλεονέκτημα της μείωσης του αριθμού των εγχύσεων που χρειάζονται άρα βελτίωσης του χρόνου διεξαγωγής της ESD. β) Διάλυμα υαλουρονικού οξέος. Είναι ένας τύπος γλυκοζαμινογλυκάνης που συναντάται στον συνδετικό ιστό. Έχει υψηλό ιξώδες και ικανότητα κατακράτησης νερού χωρίς να είναι τοξικό για τον ασθενή. Χρησιμοποιείται σε διάλυμα 0,4%, ενώ στα μειονεκτήματά του είναι το εξαιρετικά υψηλό κόστος και η μικρή διαθεσιμότητά του στην αγορά (37).

## 7. Βασικά βήματα της ESD

Η ESD για την αφαίρεση των μορφωμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού είναι πολύ πιο απαιτητική διαδικασία από τεχνικής πλευράς σε σχέση με την ESD για το στομάχι και τον οισοφάγο. Αρχικά, το τοίχωμα του παχέος εντέρου είναι πολύ πιο λεπτό σε σχέση με το τοίχωμα του στομαχιού. Επίσης, ο έλεγχος του ενδοσκοπίου είναι δύσκολος σε διάφορα τμήματα του εντέρου λόγω της παράδοξης κίνησής του. Ούτε η ανατομία του όμως βοηθάει, αφού ο στενός αυλός και οι πτυχές στις οποίες μπορεί να εντοπιστεί μια αλλοίωση, δημιουργούν αρκετούς περιορισμούς στον ενδοσκόπο ειδικά όταν το ενδοσκόπιο βρίσκεται σε ανάστροφη θέση. Όλα αυτά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο διάτρησης ή και αιμορραγίας μειώνοντας την ασφάλεια κι αυξάνοντας κατά πολύ τον χρόνο διεξαγωγής της ESD. Για να ξεπεραστούν αυτές οι δυσκολίες, εκτός από την χρήση εξαρτημάτων και συσκευών που διευκολύνουν την διαδικασία (όπως περιγράφηκε σε προηγούμενη ενότητα), είναι επιτακτική ανάγκη η τυποποίηση της ESD καθώς και η χρήση τεχνικών για καλύτερη απεικόνιση του υποβλεννογόνιου χιτώνα, καλύτερης και μεγαλύτερης διάρκειας ανύψωσης μετά την έγχυση, τεχνικές ασφαλούς διατομής του υποβλεννογόνιου και επαρκούς αιμόστασης.

Τα βήματα που ακολουθούνται στα περισσότερα κέντρα είναι τα παρακάτω (39) (43):

A) Ο καθορισμός των ορίων της βλάβης. Τα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου και του ορθού συνήθως έχουν σαφή όρια, τα οποία γίνονται ακόμα πιο εμφανή μετά την αρχική υποβλεννογόνια έγχυση και ανύψωση. Έτσι, το μαρκάρισμα περιμετρικά της βλάβης δεν είναι απαραίτητο. Η χρωμοενδοσκόπηση με indigo carmine ή crystal violet που γίνεται έτσι και αλλιώς για τον προσδιορισμό του μικροαγγειακού πρότυπου υπό μεγέθυνση είναι επαρκής για τον καθορισμό των ορίων της αλλοίωσης.

B) Υποβλεννογόνια έγχυση / ένεση. Σε αυτό το στάδιο, ένα διάλυμα ενίεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα πριν την αρχική τομή στον βλεννογόνο. Η δημιουργία και η διατήρηση επαρκούς ανύψωσης του βλεννογόνου είναι κρίσιμη για την ασφάλεια όλης της διαδικασίας τόσο για την αρχική τομή όσο και στην συνέχεια για την διατομή. Η έγχυση διαλύματος, που γίνεται με βελόνα 23-25g, επαναλαμβάνεται και στα επόμενα βήματα όποτε χρειαστεί προκειμένου να διατηρηθεί η ανύψωση. Το διάλυμα που χρησιμοποιείται είναι κυρίως 0,4% υαλουρονικό οξύ σε φυσιολογικό ορό, που συνήθως δημιουργεί το επιθυμητό έπαρμα για τουλάχιστον 1 ώρα.

Γ) Αρχική τομή στον βλεννογόνο. Η αρχική τομή του βλεννογόνου μπορεί να είναι μερική ή πλήρης περιφερικά της αλλοιώσεως ανάλογα με την μορφολογία της ή την επιλογή του ενδοσκόπου για δική του διευκόλυνση. Όταν επιλέγεται η τομή να είναι πλήρης γύρω από την βλάβη, η αρχική έγχυση γίνεται πρώτα στο άπω τμήμα της βλάβης και ακολουθεί τομή σε

εκείνη την πλευρά και στην συνέχεια γίνεται έγχυση στο εγγύς τμήμα και τομή στη σύστοιχη πλευρά. Αυτές οι δυο τομείς επεκτείνονται και ενώνονται ώστε να προκύψει μια πλήρης τομή κυκλικά της αλλοίωσης. Αντιθέτως, όταν επιλέγεται η τομή να είναι μερική, το εγγύς τμήμα της βλάβης είναι το πρώτο στο οποίο γίνεται η τομή του βλεννογόνου. Γεγονός είναι ότι και οι δύο αυτές προσεγγίσεις έχουν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους. Στην προσέγγιση με την αρχική πλήρη περιφερική τομή, πολλές φορές πραγματοποιείται διαρροή του ενέσιμου υγρού και έτσι δεν επιτυγχάνεται η υποβλεννογόνια ανύψωση. Επίσης, η έγχυση του υγρού στο άπω τμήμα της αλλοίωσης, φέρνει το μόρφωμα σε θέση κάθετη ως προς το ενδοσκόπιο, κάτι που δυσχεραίνει κατά πολύ τον διαχωρισμό στον υποβλεννογόνιο χιτώνα στη συνέχεια. Αντίθετα, στην προσέγγιση της μερικής περιφερικής τομής, επιτυγχάνεται υψηλότερη ανύψωση επειδή ο βλεννογόνος που δεν έχει εκταμεί στο άπω τμήμα αποτρέπει την εκροή υγρού. Με αυτόν τον τρόπο ωστόσο είναι δύσκολο μερικές φορές να αφαιρεθεί ο υπόλοιπος βλεννογόνος από την άπω πλευρά εξαιτίας της παρουσίας του μορφώματος που ήδη έχει εκταμεί από την αντίθετα πλευρά. Η απόφαση για το ποια από τις δύο μορφές αρχικής τομής θα επιλεγεί, πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψιν παράγοντες όπως το μέγεθος του όγκου, η θέση του και ο διαθέσιμος εξοπλισμός.

Δ) Υποβλεννογόνια διατομή. Δύο βασικά στοιχεία για μια εύκολη και επιτυχημένη υποβλεννογόνια διατομή είναι ο προσδιορισμός της κατεύθυνσης της βαρύτητας και η ανίχνευση του κατάλληλου σημείου πρόσβασης. Είναι εξαιρετικά σημαντικό να υπάρχει μια στρατηγική όσον αφορά στην πλευρά προσέγγισης της βλάβης και την τοποθέτηση του ασθενούς με στόχο την εκμετάλλευση της βαρύτητας. Ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται με τρόπο τέτοιο ώστε η βλάβη να έρχεται σε κορυφαίο σημείο και να τραβιέται φυσικά προς τα κάτω λόγω βαρύτητας όταν εκταμεί. Αυτό θα παρέχει την δυνατότητα δημιουργίας καλύτερου οπτικού πεδίου στον υποβλεννογόνιο ιστό αλλά και την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών. Για παράδειγμα, σε περίπτωση αιμορραγίας, η φορά του αίματος θα είναι αυτή της βαρύτητας άρα και θα αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί πιο εύκολα. Επίσης, το να αποφασίσεις το «που θα κόψεις» είναι ίσως το πιο επικίνδυνο μέρος της διαδικασίας. Ο άξονας της κορυφής του ενδοσκοπικού μαχαριδίου θα πρέπει να είναι παράλληλος με τον μυϊκό χιτώνα έτσι ώστε ο τελευταίος να μην τραυματιστεί. Η διατομή πρέπει να γίνεται σε καθαρό οπτικό πεδίο, οι ίνες του υποβλεννογόνιου χιτώνα θα πρέπει αρχικά να απομακρύνονται ελαφρώς πριν κοπούν και τα ορατά αγγεία να καυτηριάζονται πριν την διατομή. Επαναλαμβανόμενες μικρές κινήσεις εμπρός και πίσω θα πρέπει να γίνονται έως ότου το πλάνο μας εμφανιστεί πλήρως προτού αλλάξουμε θέση ή σημείο πρόσβασης.

Μία μέθοδος που χρησιμοποιείται συχνά για να επιτευχθεί η διατομή στον υποβλεννογόνιο είναι το tunneling, δηλαδή η δημιουργία «τούνελ» κάτω από το μόρφωμα. Με αυτήν την μέθοδο γίνεται αρχικά υποβλεννογόνια διατομή στο εγγύς άκρο του όγκου και στη συνέχεια

ξεκινάει υποβλεννογόνια η διατομή από το άπω άκρο δημιουργώντας ένα τούνελ μέχρι αυτά τα δύο άκρα να συναντηθούν. Όταν το τούνελ αυτό ολοκληρωθεί, αρχίζει να διευρύνεται πλάγια και προς τις δύο πλευρές. Με αυτόν τον τρόπο, υπάρχει καλύτερος έλεγχος των εργαλείων καθώς η άκρη του ενδοσκοπίου είναι πιο σταθερή. Η διατομή γίνεται πιο εύκολα καθώς ο ιστός βρίσκεται υπό τάση αφού τα πλευρικά όρια δεν έχουν εκταμεί ακόμη. Το «tunneling» είναι πολύ χρήσιμο ειδικά όταν συνυπάρχει ίνωση, όταν το μόρφωμα είναι μεγάλο και όταν βρίσκεται στις κολικές καμπές

E) Αιμόσταση. Μικρά αγγεία μπορούν να καυτηριάζονται άμεσα ενώ μεγαλύτερα αγγεία απαιτούν χρήση αιμοστατικών λαβίδων ή κλιπς. Ο καυτηριασμός θα πρέπει να γίνεται με μέτρο για να μην τραυματιστεί ο μυϊκός χιτώνας.

## 7.1 Traction methods

Το πιο απαιτητικό βήμα στην ESD είναι αυτό της υποβλεννογονίας διατομής μετά την αρχική τομή στον βλεννογόνο. Είναι το σημείο κλειδί στην επιτυχία της διαδικασίας αφού είναι το στάδιο στο οποίο λαμβάνουν χώρο οι πιθανές επιπλοκές. Σκοπός είναι η ύπαρξη καλού οπτικού πεδίου για να μπορέσει ο ενδοσκόπος να δουλέψει στο σωστό πλάνο αποφεύγοντας τον τραυματισμό αγγείων που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία και τον τραυματισμό του μυϊκού χιτώνα που θα οδηγήσει σε διάτρηση.

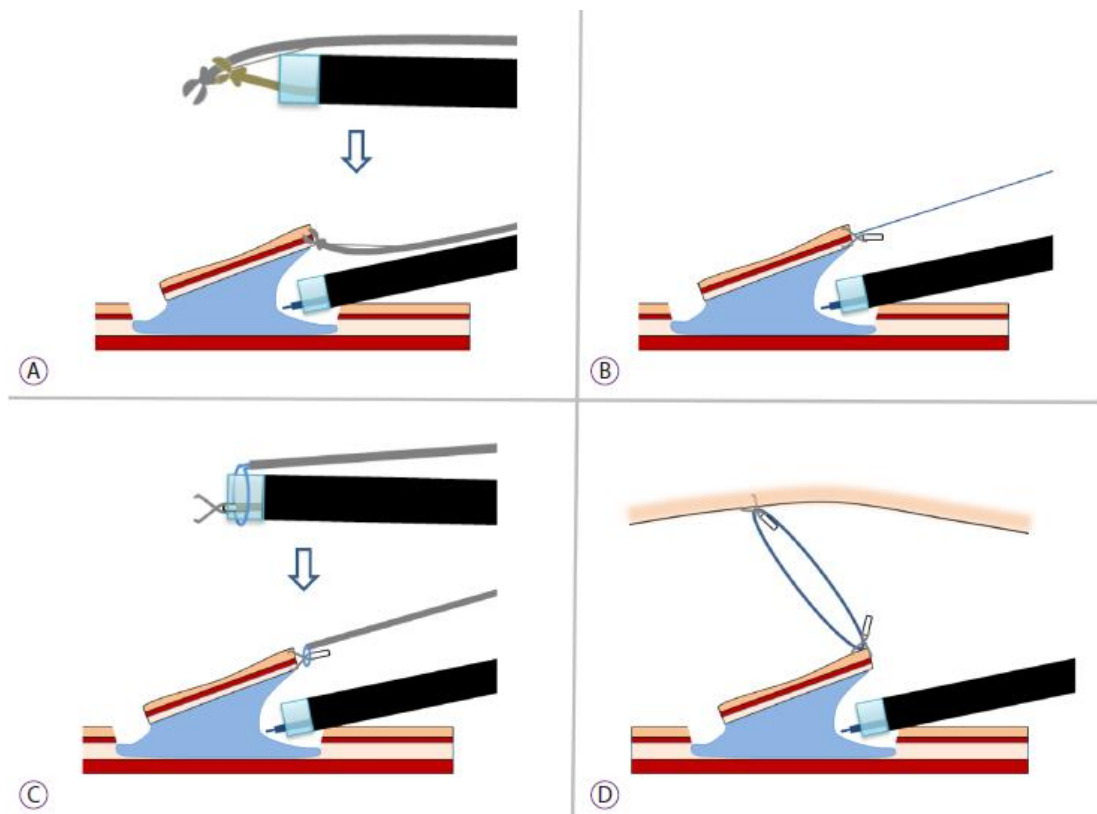
Στην προσπάθεια για να επιτευχθεί εύκολη πρόσβαση στον υποβλεννογόνο χιτώνα και να βελτιωθεί η απεικόνιση του έχουν αναπτυχθεί μια πληθώρα μεθόδων έλξης, εκεί που η βαρύτητα από μόνη της δεν επαρκεί. Η δύναμη έλξης εφαρμόζεται στο μόρφωμα με συσκευές όπως κλιπς, νήματα, βρόγχους ή συλληπτικές λαβίδες. Υπάρχουν πάρα πολλές μέθοδοι με αρκετές παραλλαγές. Οι πιο δημοφιλείς από αυτές είναι οι παρακάτω (39) (44) (45) (εικόνα 14)

1) Clip-with-line. Ένα 3-0 ράμμα (μετάξι) δένεται στο οπλισμένο άκρο ενός κλιπ. Μια συσκευή εφαρμογής κλιπ εισάγεται στο κανάλι εργασίας του ενδοσκοπίου και το κλιπ με το νήμα προσκολλάται στην άκρη της αλλοίωσης. Η τεχνική είναι απλή αλλά η έλξη μπορεί να ασκηθεί μόνο μέσω τραβήγματος του νήματος.

2) Μέθοδος με εξωτερικές λαβίδες (external forceps). Στην μέθοδο αυτή μια εξωτερική λαβίδα βιοψίας συγκρατείται εξωτερικά του ενδοσκοπίου μέσω μιας δεύτερης λαβίδας που έχει προωθεί ήδη στο κανάλι εργασιών. Έτσι, η πρώτη λαβίδα φτάνει στη βλάβη και προσκολλάται στην άκρη της. Ασκεί έλξη πολλαπλών κατευθύνσεων τόσο μέσω έλξης όσο και απόθησης.

3) Μέθοδος clip-and-snare. Μετά την αρχική τομή, το ενδοσκόπιο αποσύρεται και δημιουργείται στο άκρο του μία λούπα μέσω βρόγχου πάνω στο διαφανές κάλυπτρο. Ένα κλιπ εισάγεται από το κανάλι εργασίας και ο βρόγχος που έχει ήδη δημιουργηθεί προωθείται στο κλιπ και προσκολλάται σε αυτό. Έτσι, δημιουργείται ένα σύστημα έλξης από το κλιπ και τον βρόγχο που λειτουργεί ανεξάρτητα από το ενδοσκόπιο ασκώντας έλξη ή ώθηση.

4) Μέθοδος clip-and-loops: Διάφορες παραλλαγές με χρήση λούπας και κλιπ έχουν προταθεί. Το κύριο χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ότι δημιουργείται ένα σύστημα έλξης μεταξύ του τοιχώματος του εντέρου και της αλλοίωσης με χρήση λούπας όπου η μία πλευρά έχει το κλιπ προσκολλημένο στη βλάβη και η άλλη στο απέναντι εντερικό τοίχωμα.

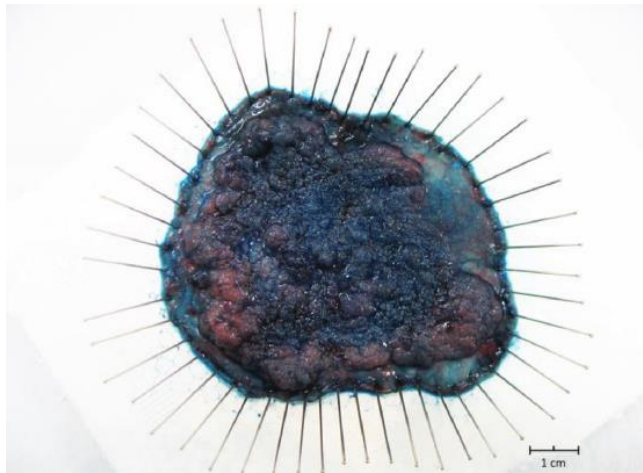


Εικόνα 14: A) external forceps B) Clip-with-line C) clip-and-snare D) clip-and-loops

## 8. Ειδικά Θέματα

### 8.1 Διαχείριση παρασκευάσματος

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της ESD είναι ότι η en bloc εκτομή δίνει την δυνατότητα αξιολόγησης των ορίων της βλάβης με ακρίβεια. Η σωστή και επαρκής ιστοπαθολογοανατομική αναφορά είναι αυτή που καθορίζει το αν έχει επιτευχθεί θεραπευτική (R0) εκτομή της αλλοίωσης ή αν χρειάζεται επιπλέον αντιμετώπιση. Από την στιγμή που η διάγνωση του παθολογοανατόμου είναι τόσο κρίσιμη για την μετέπειτα πορεία του ασθενούς, είναι σαφές ότι η σωστή διαχείριση του παρασκευάσματος μετά την ολοκλήρωση της ESD είναι εξίσου κρίσιμο θέμα για ενδοσκόπους και παθολογοανατόμους. Αρχικά, το τμήμα που έχει αφαιρεθεί τοποθετείται με καρφίτσες σε μία επίπεδη επιφάνεια από καουτσούκ έτσι ώστε η βλεννογονική επιφάνεια να είναι τεντωμένη και επίπεδη όπως φαίνεται στην φωτογραφία (εικόνα 15).

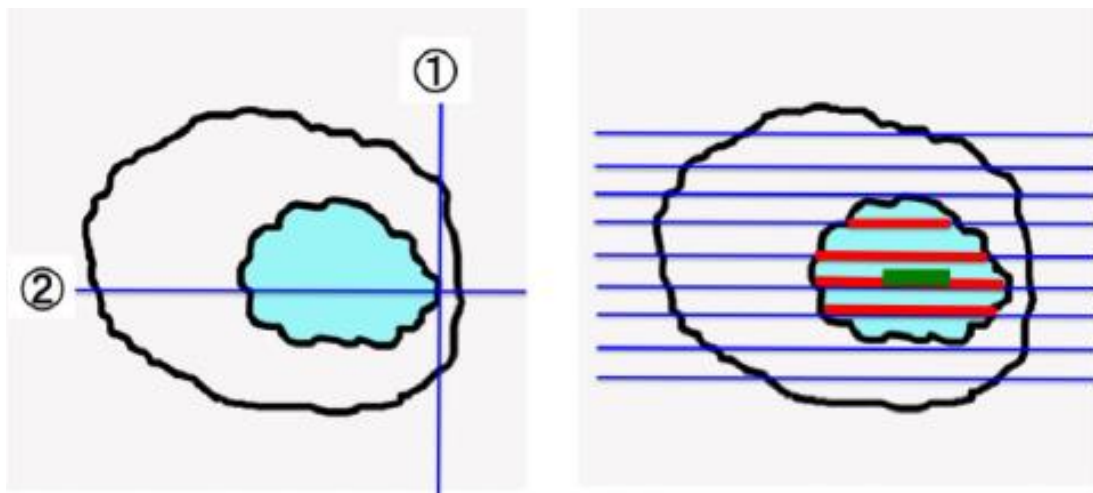


Εικόνα 15: παρασκεύασμα ESD

Το παρασκεύασμα μονιμοποιείται σε ένα διάλυμα φορμαλδεΰδης 10-20% για 24 με 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μιας και το παρασκεύασμα αυτολύεται γρήγορα μετά την εκτομή του, η σταθεροποίησή του θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα. Επίσης, θα πρέπει να εμβυθιστεί σε διάλυμα φυσιολογικού ορού άμεσα για να μην ξεραθεί. Έπειτα, ο ενδοσκόπος οφείλει να το τοποθετήσει με τέτοιο τρόπο που να ομοιάζει με την εικόνα που είχε στο έντερο. Σημαντικός είναι ο σωστός προσανατολισμός ώστε τα όρια του όγκου να μπορούν να αξιολογηθούν με ακρίβεια. Ο ενδοσκόπος πρέπει να δώσει ένα συνοδευτικό έγγραφο στο οποίο θα αναφέρονται οι βασικές πληροφορίες της προ-εγχειρητικής διάγνωσης, το αποτέλεσμα της βιοψίας (αν έχει ληφθεί πριν την ESD), η θέση και η μορφολογία της αλλοίωσης και το μέγεθος του όγκου. Προκειμένου να γίνει ιστολογική διάγνωση με ακρίβεια και λεπτομέρεια το παρασκεύασμα θα πρέπει να κοπεί σωστά. Μετά την σταθεροποίηση, ολόκληρο το παρασκεύασμα κόβεται σε τμήματα των 2-3 mm και όλα τα κομμάτια που προκύπτουν πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά. Η διαδικασία κοπής σε ίσου πάχους μικρότερα



τιμήματα γίνεται ως εξής (εικόνα 16): Έστω ότι υπάρχει μία νοητή γραμμή που είναι εφαπτόμενη στην εστία της αλλοίωσης στο πλησιέστερο σημείο του οριζόντιου ορίου του όγκου, η πρώτη επιπολής τομή γίνεται κάθετα στην εφαπτομένη αυτής όπως φαίνεται στην εικόνα 2. Παράλληλα με την πρώτη τομή γίνονται σε ίση απόσταση μεταξύ τους και οι υπόλοιπες τομές. Το παρασκεύασμα φωτογραφίζεται και στη συνέχεια οι αρχικές τομές γίνονται σε μεγαλύτερο βάθος ώστε να διαχωριστούν τελείως μεταξύ τους τα τμήματα που δημιουργούνται. Στην έκθεση του παθολογοανατόμου θα πρέπει να αναφέρονται ο ιστολογικός τύπος, το βάθος διήθησης, η αγγειακή διήθηση και τα όρια εκτομής (οριζόντια και κάθετα). Σε περίπτωση pT1 (sm) καρκινώματος, το βάθος διήθησης και το tumor budding πρέπει να περιγράφονται επίσης (5).



Εικόνα 16: Διαδικασία κοπής παρασκευάσματος

## 8.2 ESD σε ημερήσια βάση

Στις μέρες μας, υπάρχει σε παγκόσμιο επίπεδο η τάση να διεξάγονται διάφορες επεμβατικές και χειρουργικές τεχνικές σε ημερήσια βάση και οι ασθενείς να επιστρέφουν στο σπίτι τους λίγες ώρες μετά. Στη συνέχεια, η αποθεραπεία και η αξιολόγηση της πορείας τους γίνεται πλέον σε εξωνοσοκομειακή βάση. Κατά την διάρκεια των προηγούμενων δεκαετιών, η παραμονή στο νοσοκομείο έχει μειωθεί αισθητά για αρκετές επεμβάσεις. Είναι γεγονός ότι στο πρόσφατο παρελθόν οι πολυπεκτομές μεγάλων πολυπόδων γίνονταν με πολυήμερη νοσηλεία των ασθενών. Ωστόσο, στις μέρες μας η απόκτηση εμπειρίας από την πλευρά των ενδοσκοπών και η ανάπτυξη σύγχρονων βοηθητικών συσκευών και ενδοσκοπικών εργαλείων επιτρέπει να διεξάγονται τεχνικές όπως η EMR και η EPMR χωρίς την ανάγκη νοσηλείας. Ανεξάρτητα από το μέγεθος της βλάβης, την θέση, τις συννοσηρότητες, η EMR πλέον δεν απαιτεί παραμονή του ασθενή στο νοσοκομείο. Το γεγονός αυτό αυξάνει την ικανοποίηση των ασθενών αλλά

ταυτόχρονα μειώνει και τα κόστη νοσηλείας και το ποσοστό των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.

Σε αντίθεση με την EMR, η ESD εξακολουθεί να αποτελεί μία εξαιρετικά απαιτητική τεχνική με σχετικά υψηλό ποσοστό επιπλοκών παρά τα ενθαρρυντικά θεραπευτικά αποτελέσματα που έχει στην αφαίρεση καλοήθων και κακοήθων επιφανειακών αλλοιώσεων στο κολοορθό. Στην Ιαπωνία, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ESD νοσηλεύονται συνήθως για 5-6 ημέρες. Γίνεται προσπάθεια για να μειωθεί ο μέσος όρος παραμονής στις 3 ημέρες και να αρχίσει η σίτιση την 2<sup>η</sup> ημέρα. Στις ευρωπαϊκές χώρες, ο μέσος όρος αποδέσμευσης του ασθενή είναι οι δύο με τρεις ημέρες μετά την ESD. Παράταση της νοσηλείας γίνεται αρκετές φορές όταν εμφανιστούν επιπλοκές όπως διάτρηση, αιμορραγία, CF, στένωση ή όταν η γενική κατάσταση του ασθενούς το απαιτεί (46). Προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να μπορούν να υποστηρίξουν την άποψη ότι η ESD μπορεί να διεξαχθεί με ασφάλεια χωρίς παραμονή στο νοσοκομείο για παρακολούθηση και αντιμετώπιση των πιθανών επιπλοκών.

Λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την ESD για βλάβες σε ολόκληρο τον γαστρεντερικό σωλήνα και την διαχείριση των ασθενών ως εξωτερικούς. Σύμφωνα με τους Silva et al (47), από το σύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ESD στο στομάχι, στον οισοφάγο και στο κολοορθό και αποδεσμεύτηκαν έξι ώρες μετά την ενδοσκοπική εκτομή ασυμπτωματικοί, το 5,7% (δηλαδή 7/122) επέστρεψαν και παρέμειναν νοσηλεύόμενοι λόγω εμφάνισης επιπλοκών. Πιο συγκεκριμένα η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, έδειξε ότι ο εντοπισμός της βλάβης στο παχύ έντερο και στο ορθό αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών άρα και νοσηλείας των ασθενών αυτών.

Μία άλλη μελέτη από τους Ohya et al (46) που αφορούσε αποκλειστικά βλάβες στο παχύ έντερο και στο ορθό προτείνει ότι η διεξαγωγή ESD μπορεί να γίνει με ασφάλεια χωρίς ενδονοσοκομειακή φροντίδα και οι ασθενείς να διαχειρίζονται ως εξωτερικοί. Αυτό διότι μόλις το 5,1% των ασθενών επέστρεψαν στο νοσοκομείο λόγω ήπιας συμπτωματολογίας. Μόνο 3 από αυτούς παρέμειναν για νοσηλεία και συντηρητική αντιμετώπιση των επιπλοκών και κανείς τους δεν χρειάστηκε χειρουργική παρέμβαση.

Όπως φαίνεται με τα μέχρι τώρα δεδομένα, το εγχείρημα αυτό δεν μπορεί ακόμα να εφαρμοστεί με ασφάλεια. Αξιοσημείωτο όμως είναι το γεγονός ότι στις μελέτες που έχουν γίνει η ικανοποίηση των ασθενών αγγίζει το 97% (47). Οι ίδιοι θεωρούν ότι το να επιστρέψουν σπίτι τους την ίδια μέρα είναι η σωστή απόφαση και θα το επέλεγαν ξανά αν στο μέλλον χρειαστεί να υποβληθούν σε ESD.

### 8.3 ESD σε ανατομικά δύσκολες θέσεις

Η ενδοσκοπική υποβλεννογόνια διατομή θεωρείται μία από τις πιο δύσκολες ενδοσκοπικές τεχνικές ειδικά όταν γίνεται στο παχύ έντερο και στο ορθό. Σε αντίθεση με το στομάχι και τον οισοφάγο, το παχύ έντερο έχει ανατομικές ιδιαιτερότητες που καθιστούν την διαδικασία άκρως απαιτητική. Τέτοιες είναι ο στενός αυλός του, οι καμπές και το λεπτό εντερικό τοίχωμα. Το ορθό θεωρείται η πιο ασφαλής θέση σε σχέση με το υπόλοιπο έντερο λόγω της ύπαρξης του μεσοκολικού λίπους που προστατεύει από επιπλοκές όπως η διάτρηση. Αντίθετα, το δεξιό κόλον και οι κολικές καμπές θεωρούνται πιο προβληματικές περιοχές για ESD λόγω της ανατομίας τους. Αυτές όμως οι περιοχές που προβληματίζουν τον ενδοσκόπο περισσότερο από κάθε άλλη είναι το πρωκτικό κανάλι, η σκωληκοειδής απόφυση και η ειλεοτυφλική βαλβίδα (48).

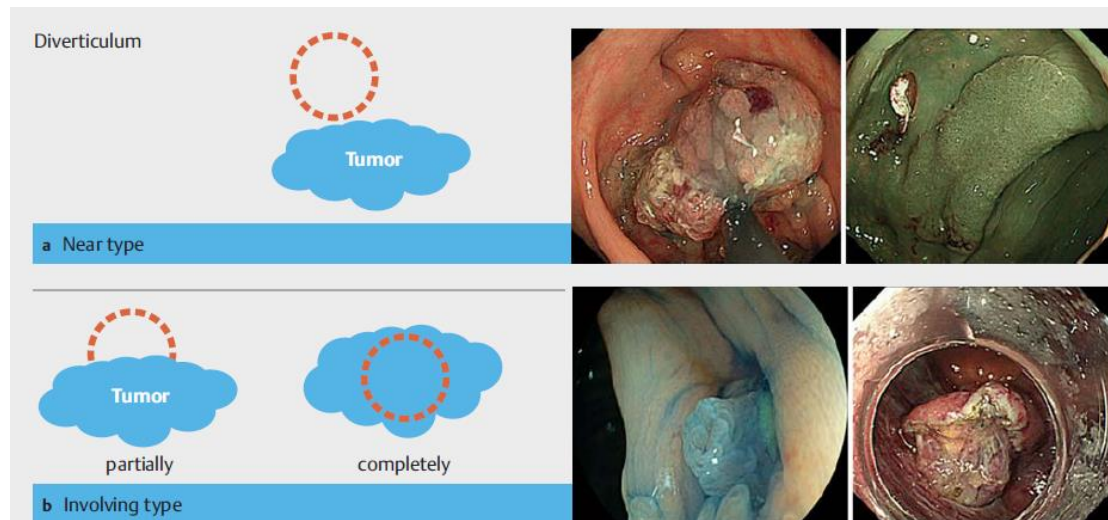
Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση αλλοιώσεων στην ειλεοτυφλική βαλβίδα (ICV) είναι τεχνικά δύσκολη λόγω της περιορισμένης ορατότητας που παρέχει το ενδοσκόπιο σε αυτή τη θέση και του άφθονου λιπώδους ιστού στην περιοχή. Μέχρι τώρα, οι αλλοιώσεις σε αυτήν την θέση αντιμετωπίζονταν με χειρουργείο ή EMR. Τα ποσοστά όμως en bloc εκτομής ήταν πολύ μικρά και η τοπική υποτροπή αρκετά συνηθισμένη μετά από EMR. Με την ανάπτυξη και εφαρμογή της ESD, τα ποσοστά αυτά βελτιώθηκαν σημαντικά. Σε μελέτες έχει βρεθεί ότι το ποσοστό της en bloc εκτομής για αλλοιώσεις στην ειλεοτυφλική βαλβίδα αγγίζει το 75%. Σε μία άλλη έρευνα που συγκρίθηκε η ESD για βλάβες στην ICV και βλάβες στο τυφλό, βρέθηκε ότι τα ποσοστά en bloc εκτομής ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες με την διαφορά ότι οι εκτομές στην ICV ήταν πιο χρονοβόρες κατά 37 λεπτά κατά μέσο όρο. Η πιο συχνή επιπλοκή μετά από ESD στην περιοχή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας είναι η ανάπτυξη στένωσης. Συνοπτικά, η ESD στην ICV θεωρείται ασφαλής τεχνική με καλά θεραπευτικά αποτελέσματα σε όρους en bloc και R0 εκτομής, αρκεί να διεξάγεται από έμπειρους ενδοσκόπους με καλή γνώση της ανατομίας της περιοχής.(48)

Όσον αφορά στις αλλοιώσεις της σκωληκοειδούς απόφυσης, τα μορφώματα αυτά μέχρι τώρα ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική αφαίρεση. Το χειρουργείο ήταν η καλύτερη επιλογή αν η EMR δεν μπορούσε να οδηγήσει επιτυχώς στην en block εκτομή. Όμως η ESD πλέον επιτυγχάνει την en bloc εκτομή και υπερτερεί του χειρουργείου διότι συνδέεται με μειωμένο χρόνο νοσηλείας, ταχύτερη ανάρρωση και καλύτερη κινητοποίηση του εντέρου. Άριστα φαίνεται να είναι και τα θεραπευτικά αποτελέσματα της ESD στην σκωληκοειδή απόφυση αφού το ποσοστό en bloc εκτομής, η χρονική διάρκεια της διαδικασίας και το ποσοστό των επιπλοκών είναι συγκρίσιμα με αυτά των υπόλοιπων θέσεων του εντέρου. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη που συμπεριελάμβανε 76 μορφώματα της σκωληκοειδούς

απόφυσης το ποσοστό en bloc εκτομής έφτανε το 95%. Η πιο συχνή επιπλοκή φάνηκε να είναι η επακόλουθη φλεγμονή της σκωληκοειδούς σε ποσοστό 2,6%. (48)

Τέλος, ιδιαίτερη θέση για διεξαγωγή ESD είναι το πρωκτικό κανάλι. Η περιοχή του κατώτερου ορθού και του πρωκτικού καναλιού έχει κάποια μοναδικά ανατομικά χαρακτηριστικά σε σχέση με το ανώτερο ορθό τα οποία θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ESD καθώς οδηγούν σε αυξημένο ποσοστό επιπλοκών, πιο χρονοβόρες διαδικασίες και κυρίως αυξημένο ποσοστό τοπικής υποτροπής. Σε αυτήν την περιοχή συναντάμε το ορθικό φλεβικό πλέγμα το οποίο συνδέεται με την συστηματική κυκλοφορία. Γι' αυτό ενδοσκοπικές πράξεις εκεί μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο συστηματικής μικροβιαμίας. Επίσης, η ύπαρξη εσωτερικών και εξωτερικών αιμορροΐδων αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας μετά από ESD. Η ύπαρξη πολλών νευρικών απολήξεων στο πλακώδες επιθήλιο κάτωθεν της οδοντωτής γραμμής αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης πόνου μετεγχειρητικά. Οι δύο επιλογές που προσφέρονται για μορφώματα αυτής της περιοχής είναι η ESD και η TEM (διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική). Αποτελεί θέμα διαμάχης στην βιβλιογραφία για το ποια από τις δύο είναι πιο αποτελεσματική. Η TEM εμφανίζει ποσοστά υποτροπής που κυμαίνονται από 23% έως 31% και συχνή επιπλοκή της είναι η προσωρινή ειλεοστομία. Από την άλλη πλευρά, η ESD επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά en bloc εκτομής. Όμως τα ποσοστά θεραπευτικής Ro εκτομής είναι χαμηλά λόγω του έντονου θερμικού τραυματισμού στην προσπάθεια αιμόστασης κατά την ESD και η χρονική διάρκεια είναι αρκετά αυξημένη λόγω της κακής ορατότητας στην περιοχή (48).

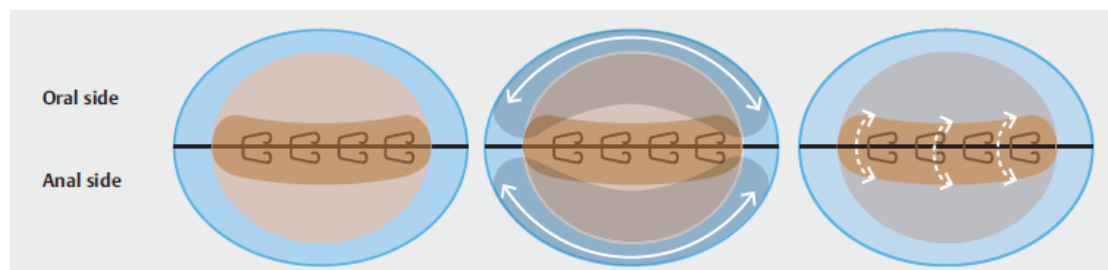
Ένα άλλο ζήτημα που προκύπτει στην βιβλιογραφία είναι το κατά πόσο η ESD είναι ασφαλής σε περίπτωση που η αλλοίωση βρίσκεται κοντά ή πάνω σε εκκόλψωμα. Για αυτές τις αλλοιώσεις η προτεινόμενη θεραπεία είναι η χειρουργική εξαίρεση. Σύμφωνα με μελέτη στην οποία έγινε εκτομή επιφανειακών μορφωμάτων που βρίσκονταν είτε κοντά είτε πάνω σε εκκολπώματα με την μέθοδο της ESD (εικόνα 17), παρατηρήθηκε ότι το συνολικό ποσοστό en bloc Ro εκτομής ήταν 67%.



Εικόνα 17: μόρφωμα α) κοντά σε εκκόλπωμα β) πάνω σε

Μελετώντας ξεχωριστά την ομάδα στην οποία ο όγκος ήταν κοντά αλλά δεν πλησίασε τα όρια του εκκολώματος, το ποσοστό θεραπευτικής en bloc εκτομής ήταν 100% και δεν υπήρξαν επιπλοκές. Στην ομάδα στην οποία ο όγκος ήταν πάνω σε εκκόλπωμα, το ποσοστό en bloc εκτομής έπεφτε στο 33% και υπήρξε και μία περίπτωση διάτρησης. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η ESD είναι ασφαλής όταν το μόρφωμα βρίσκεται κοντά σε εκκόλπωμα αλλά όχι όταν βρίσκεται πάνω σε αυτό.(49)

Τέλος, η αποτελεσματικότητα της ESD έχει μελετηθεί για την εξαίρεση επιφανειακών αλλοιώσεων πάνω σε αναστόμωση από προηγούμενο χειρουργείο παχέος εντέρου. Υποτροπιάζουσα, υπολειμματική ή μετάχρονη βλάβη μπορεί να αναπτυχθεί στο σημείο της αναστόμωσης. Για τέτοιου είδους αλλοιώσεις η ενδοσκοπική τους αφαίρεση με ESD είναι αρκετά δύσκολη λόγω του υψηλού βαθμού ίνωσης της περιοχής και της παρουσίας ραμμάτων από το χειρουργείο που προηγήθηκε. Η τεχνική που προτείνεται παρουσιάζεται στο παρακάτω γράφημα.



Η τομή στον βλεννογόνο ξεκινάει από τις περιοχές εκατέρωθεν του όγκου όπου δεν υπάρχει σοβαρού βαθμού ίνωση (λευκή γραμμή) και εκεί συνεχίζεται η υποβλεννογόνια διατομή. Η διατομή συνεχίζεται στις περιοχές με μέτριου βαθμού ίνωση (γκρι περιοχές). Στην περιοχή με την σοβαρού βαθμού ίνωση (σκούρο καφέ χρώμα) η διατομή γίνεται με την φορά που δείχνουν

τα λευκά βέλη. Τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών δεν είναι καταληκτικά. Η ESD ίσως αποτελεί μία εφικτή εναλλακτική του χειρουργείου για αλλοιώσεις πάνω σε αναστόμωση όταν διεξάγεται από πολύ έμπειρους ενδοσκόπους. Είναι μία ελάχιστα επεμβατική μέθοδος με στόχο την αποφυγή ενός δύσκολου χειρουργείου που μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία μόνιμης στομίας στον ασθενή (50).

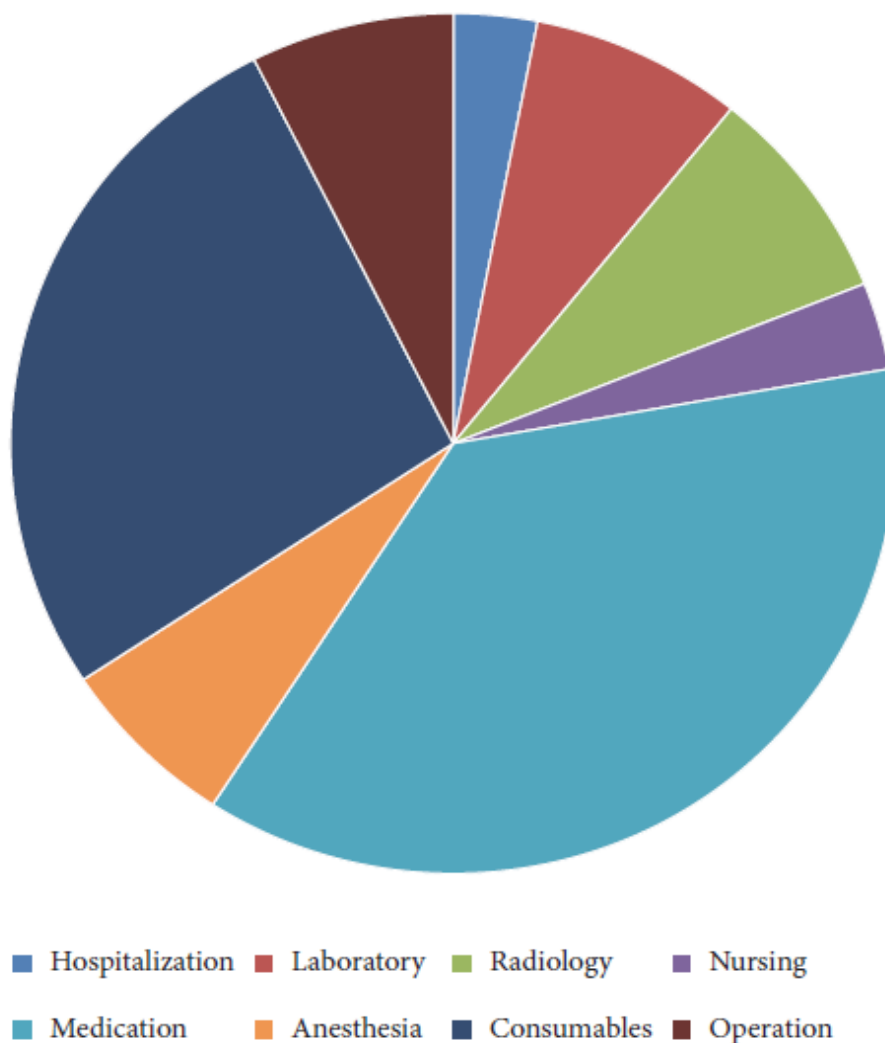
#### 8.4 Το κόστος της ESD

Ελάχιστες μελέτες έχουν γίνει σχετικά με το συνολικό κόστος της ESD ανά ασθενή και ακόμα λιγότερες που να υπολογίζουν το κόστος της ESD για το παχύ έντερο και το ορθό. Προφανώς, αυτές διεξάγονται στις ανατολικές χώρες όπως η Κίνα και η Ιαπωνία, όπου η ESD καλύπτεται εν μέρη από το σύστημα υγείας τους από το 2012. Τα δεδομένα από τις ευρωπαϊκές χώρες είναι σχεδόν μηδενικά.

Πιο συγκεκριμένα, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το νοσοκομείο της Wuhan στην Κίνα και περιελάμβανε 395 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ESD για βλάβη στο παχύ έντερο, μελετήθηκαν το συνολικό και τα επιμέρους (ανά κατηγορία) κόστη της διαδικασίας. Επίσης, έγιναν συσχετίσεις κόστους με την θέση, το μέγεθος της αλλοίωσης και την ύπαρξη επιπλοκών (51).

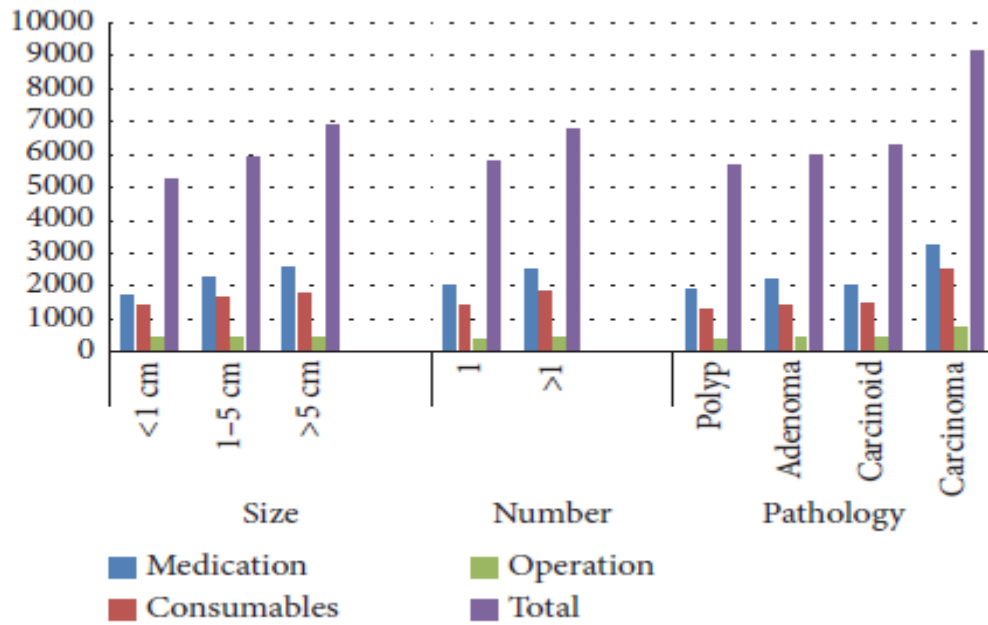
Ως μέση διάρκεια νοσηλείας μετά την ESD ορίστηκε το διάστημα των 4 ημερών. Έτσι, βάσει της μελέτης το κόστος της ESD και της μετέπειτα 4ήμερης παρακολούθησης των ασθενών υπολογίστηκε κατά μέσο όρο στις 4888 ευρώ. Για τον υπολογισμό του κόστους, τα έξοδα χωρίστηκαν σε οκτώ κατηγορίες: νοσήλια, εργαστηριακός έλεγχος, ακτινολογικός έλεγχος, νοσηλευτική φροντίδα, φάρμακα, κόστος αναισθησιολογικού, αναλώσιμα, κόστη διεξαγωγής ESD. Από τα συνολικά υπολογιζόμενα κόστη σχεδόν τα μισά καλύπτονται από το σύστημα υγείας της χώρας τους ενώ το υπόλοιπο ποσό επιβαρύνει τον ασθενή.

Ένα 71% φάνηκε να αφορά τα αναλώσιμα, τα φάρμακα και την ίδια την διαδικασία της ενδοσκοπικής εκτομής ενώ οι αμοιβές του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού αφορούσαν ένα σχετικά μικρό τμήμα του συνολικού κόστους (γράφημα 1).



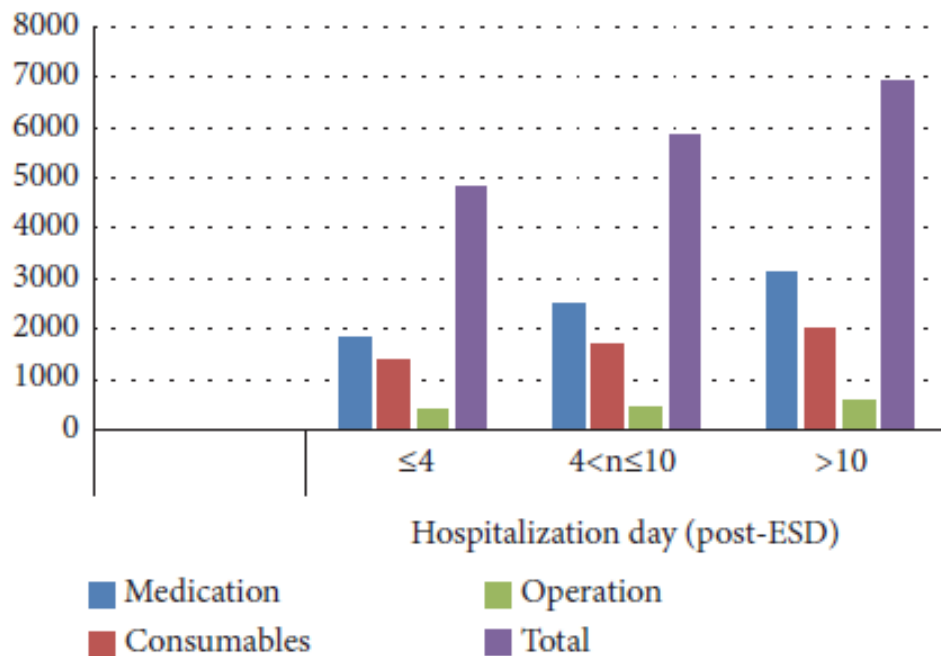
Γράφημα 1: κατανομή κόστους ανά κατηγορία

Άλλη μία σημαντική παρατήρηση της μελέτης ήταν ότι το συνολικό κόστος για όγκους από 1-5cm και >5cm ήταν αισθητά υψηλότερο από ότι για βλάβες <1cm. Θετική συσχέτιση κόστους παρατηρήθηκε με τον αριθμό των αλλοιώσεων ανά ασθενή καθώς και με την ύπαρξη καρκινώματος σε σχέση με άλλες ιστολογικές διαγνώσεις (γράφημα 2).



Γράφημα 2: κατανομή κόστους ανά μέγεθος βλάβης, αριθμό και ιστολογική διάγνωση

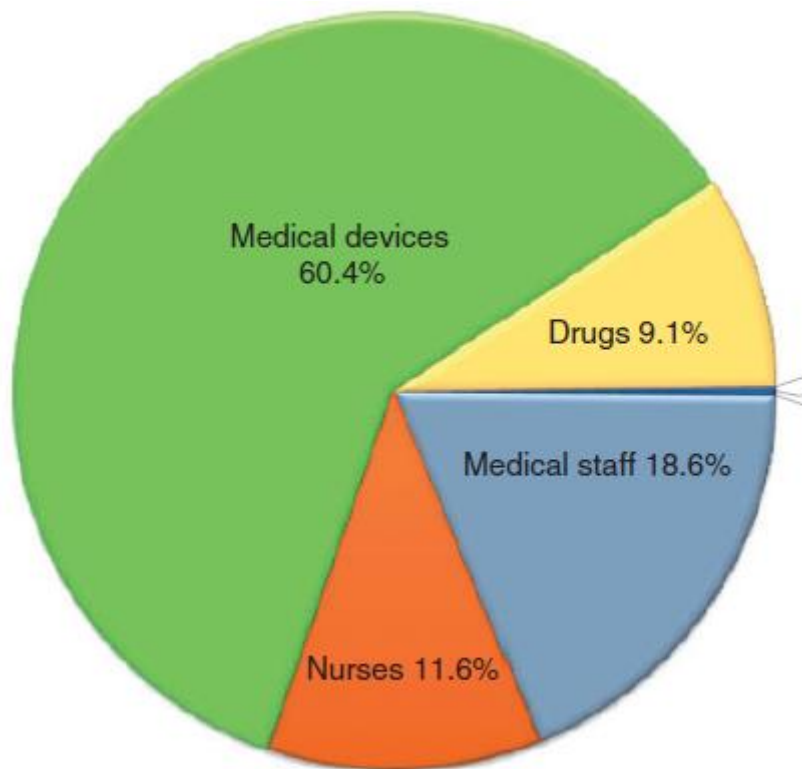
Τέλος, το κόστος ήταν αρκετά πιο χαμηλό όταν η νοσηλεία του ασθενούς διαρκούσε έως 4 ημέρες ενώ αυξανόταν κατά πολύ όταν η διαδικασία ξεπερνούσε τις 10 ημέρες (γράφημα 3).



Γράφημα 3: κατανομή κόστους ανά αριθμό ημερών νοσηλείας



Με βάση δεδομένα από ευρωπαϊκά κέντρα, το συνολικό κόστος της διαδικασίας εκτιμήθηκε στις 3464 ευρώ κατά μέσο όρο (52). Το μεγαλύτερο μέρος αφορά κυρίως αναλώσιμα και ιατρικό εξοπλισμό (γράφημα 4) Είναι σαφές ότι η εμφάνιση επιπλοκών παρατείνει την νοσηλεία και αυξάνει το συνολικό κόστος ανά ασθενή. Ωστόσο, σε σύγκριση με την εναλλακτική της χειρουργικής παρέμβασης, η διάρκεια νοσηλείας, το κόστος και η θνητότητα ήταν κατά πολύ μικρότερα με την ESD.



Γράφημα 4: κατανομή κόστους σε ευρωπαϊκά κέντρα

### 8.5 ESD και καμπύλη εκμάθησης

Η ESD είναι μία τεχνική που απαιτεί πολύ υψηλό επίπεδο ενδοσκοπικών ικανοτήτων και εμπειρίας εξαιτίας του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών λόγω των ιδιαίτερων ανατομικών χαρακτηριστικών του εντέρου. Η κατανόηση της καμπύλης εκμάθησης για την ESD είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την τυποποίηση της εκπαίδευσης των ενδοσκόπων ώστε η μέθοδος να αποκτήσει ευρεία αποδοχή από τον ιατρικό κόσμο.

Οι ενδοσκόποι πρέπει να πληρούν κάποια ελάχιστα κριτήρια αν θέλουν να επιχειρήσουν ESD στο παχύ έντερο και το ορθό. Αρχικά οφείλουν να έχουν υψηλό επίπεδο ικανοτήτων και εμπειρίας στην διεξαγωγή απλής κολonosκόπησης χωρίς χρήση τεχνικών ενδοσκοπικής

εκτομής. Αναγκαία επίσης είναι η εμπειρία τους στην διεξαγωγή EMR και EPMR. Στη συνέχεια, πρέπει να αποκτήσουν εμπειρία στην ESD σε άλλες θέσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα π.χ. στο στομάχι, πριν προχωρήσουν στην διεξαγωγή ESD στο παχύ έντερο. Σημαντικό είναι να παραστούν και να βοηθήσουν στην διαδικασία υπό την καθοδήγηση εμπειρών ενδοσκόπων. Γενικότερα, έμφαση πρέπει να δοθεί κατά την διάρκεια της εκπαίδευσης των ενδοσκόπων τόσο στις θεωρητικές γνώσεις και τις ευρύτερες διαγνωστικές ικανότητες του εκπαιδευόμενου όσο και στην πρακτική εξάσκηση πάντα υπό την επίβλεψη ειδικών. Έχει αποδειχθεί ότι τα πρώτα περιστατικά που θα αναλάβει ένας ενδοσκόπος θα πρέπει να αφορούν γαστρικό ESD όπου η πρόσβαση και η ορατότητα είναι καλύτερη και να ακολουθήσουν πιο δύσκολες ενδοσκοπικές εκτομές όπως αυτές στο ορθό και στο υπόλοιπο παχύ έντερο. Αυτό διότι μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό των επιπλοκών σε γαστρικό ESD δεν διαφέρει ανάμεσα σε ειδικούς και εκπαιδευόμενους υπό καθοδήγηση ειδικών.

Η εκπαίδευση των ενδοσκόπων στις Δυτικές χώρες είναι σχετικά προβληματική διότι η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου είναι αρκετά μικρή σε σχέση με τις ανατολικές χώρες και έτσι δεν προσφέρονται πολλές περιπτώσεις για γαστρικό ESD ώστε να ξεκινήσουν την εκπαίδευση τους. Γι' αυτό το λόγο, στις δυτικές χώρες στα πλαίσια της εκπαίδευσης προτείνεται οι ενδιαφερόμενοι ενδοσκόποι να παρακολουθήσουν την διαδικασία της ESD από ειδικούς ασιατικών χωρών που συγκεντρώνουν πολύ μεγαλύτερη εμπειρία και στη συνέχεια να εξασκηθούν σε προπλάσματα. Σε επόμενο στάδιο, προτείνεται να επιχειρήσουν ESD σε ζώα ώστε να αποκτήσουν εμπειρία στις πιθανές επιπλοκές και αρκετά αργότερα σε ανθρώπους πάντα υπό την επίβλεψη ειδικού. Η εκπαίδευση σε ζώα βασίζεται κυρίως σε μοντέλο χοίρων. Τα ex vivo μοντέλα για στομάχι, οισοφάγο και ορθό είναι φθηνά και εύκολα στην διαχείριση ενώ in vivo εκπαίδευση απαιτεί ειδικές εγκαταστάσεις και εξοπλισμό σε συνδυασμό με υποστήριξη από ομάδα κτηνιάτρων (53).

Όσον αφορά στο παχύ έντερο και στο ορθό, είναι προτιμότερο οι εκπαιδευόμενοι να ξεκινήσουν από μικρές βλάβες στο ορθό και να αυξήσουν σταδιακά το βαθμό δυσκολίας επιχειρώντας σε μεγαλύτερες βλάβες στο παχύ έντερο. Πολλές μελέτες έχουν γίνει σχετικά με την καμπύλη εκμάθησης για την ESD στο κολοορθό. Τουλάχιστον 80 περιπτώσεις χρειάζονται προκειμένου να επιτευχθούν καλά θεραπευτικά αποτελέσματα (en bloc R0 εκτομή) (9). Οι Sakamoto et al (54) αναφέρουν ότι ικανοποιητικό επίπεδο επάρκειας στην διεξαγωγή της ESD για παχύ έντερο και ορθό αποκτάται μετά από τουλάχιστον 30 περιπτώσεις. Άλλοι συγγραφείς προτείνουν ότι είναι αναγκαία η εμπειρία σε τουλάχιστον 20-30 γαστρικά ESD πριν ο εκπαιδευόμενος επιχειρήσει ESD στο κολοορθό. Ο αριθμός της καμπύλης εκμάθησης θα μπορούσε να μειωθεί αν είχε προηγηθεί εκπαίδευση σε ζωικά μοντέλα. Αυτό που προτείνουν οι Ιάπωνες ειδικοί είναι ότι ένας άπειρος ενδοσκόπος δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να

επιχειρήσει ESD σε αλλοιώσεις του παχέος εντέρου και του ορθού στις πρώτες του 30-40 περιπτώσεις αν συνυπάρχει σοβαρού βαθμού ίνωση ή η βλάβη είναι μεγαλύτερη από 40mm.

## 8.6 ESD & IBD

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου είναι αυξημένος σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος είναι 2,7 με 5,7 φορές μεγαλύτερος στους πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα και 2,1 με 5,6 φορές μεγαλύτερος στους πάσχοντες από εντερική νόσο Crohn αναφορικά με τον γενικό πληθυσμό (55). Ως δυσπλασία ορίζεται μια προκαρκινική αλλοίωση σε ασθενείς με μακροχρόνια έκθεση του εντέρου σε ελκώδη κολίτιδα ή νόσο Crohn. Ο κίνδυνος εμφάνισης προκαρκινικών αλλοιώσεων και διηθητικού καρκινώματος αυξάνεται όσο αυξάνεται το χρονικό διάστημα για το οποίο η υποκείμενη νόσος δρα στο εντερικό τοίχωμα. Η διάρκεια, η έκταση της φλεγμονής και η βαρύτητα της νόσου αυξάνουν τον κίνδυνο κολοορθικού καρκίνου. Συγκεκριμένα, ασθενείς με διάγνωση πανκολίτιδας από 8-10ετίας έχουν 5 έως 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο και ασθενείς με αριστερή κολίτιδα στα 15-20 χρόνια μετά την διάγνωση έχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Η αθροιστική επίπτωση καρκίνου σε ασθενείς με πανκολίτιδα είναι 5%-10% μετά από 20 χρόνια και 12%-20% μετά από 30 χρόνια δράσης της νόσου. Το ίδιο περίπου ισχύει για τους ασθενείς με νόσο Crohn (55).

Παραδοσιακά, η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση αυτών των αλλοιώσεων ήταν η ολική πρωκτοκολεκτομή. Όμως, πρόσφατες μελέτες δείχνουν την αποτελεσματικότητα τόσο της πολυεκτομής για ασθενείς με πολυποειδή δυσπλασία σε έδαφος κολίτιδας όσο και της ESD για εξαίρεση αλλοιώσεων σε ασθενείς με μη πολυποειδή δυσπλασία. Η ESD θεωρείται ασφαλής διαδικασία και επιλέγεται όταν οι αλλοιώσεις δεν είναι εφικτό να αφαιρεθούν με EMR.

Μέχρι τώρα, οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν τα αδρά χαρακτηριστικά της δυσπλασίας σε έδαφος κολίτιδας προκαλούσαν σύγχυση αφού δεν περιέγραφαν με ακρίβεια τα ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, ο όρος "DALM" (dysplasia - associated lesion or mass) περιέγραφε μια ενδοσκοπικά ορατή δυσπλασία είτε αυτή ήταν μονήρης πολυποειδής μάζα, είτε πολλαπλές μάζες, είτε αλλοιώσεις δίκην πλάκας. Ο όρος "επίπεδη δυσπλασία" αναφερόταν σε μια μη ορατή δυσπλασία που είχε ανιχνευτεί με τυχαία βιοψία. Για να αποφευχθεί η πιθανή παρανόηση με αυτές τις έννοιες η SCENIC (Surveillance for Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients) προτείνει μια νέα ταξινόμηση για την δυσπλασία που ανιχνεύεται σε ενδοσκόπηση. Πρώτον, η δυσπλασία χωρίζεται σε ορατή και μη ορατή. Δεύτερον, ο όρος "DALM" έχει εγκαταλειφθεί. Η ταξινόμηση Paris είναι αυτή που χρησιμοποιείται πλέον για την ορατή δυσπλασία. Τρίτον, δύο

μορφολογικά χαρακτηριστικά για την δυσπλασία δηλαδή η παρουσία εξέλκωσης στην επιφάνειά της και η ασαφοποίηση των ορίων της βλάβης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην αξιολόγηση της δυσπλασίας. Η παρουσία έλκους και τα ασαφή, ανώμαλα όρια είναι χαρακτηριστικά μη εξαιρέσιμης ενδοσκοπικά αλλοίωσης (56).

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της ESD, για την δυσπλασία σε έδαφος κολίτιδας, έχουν γίνει αρκετές μελέτες για τα ποσοστά en bloc, θεραπευτικής R0 εκτομής, τις επιπλοκές, την τοπική υποτροπή και την εμφάνιση μετάχρονης βλάβης. Σύμφωνα με τους Iacopini et al τα ποσοστά en bloc εκτομής ήταν 80% σε 10 ασθενείς με δυσπλασία σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας. Σε άλλη μελέτες με 32 ασθενείς η en bloc εκτομή επιτεύχθηκε στο 97% των ασθενών και η R0 εκτομή σε ποσοστό 72%. Τα αποτελέσματα των Kinoshita et al ήταν παρόμοια με την en bloc και R0 εκτομή να αγγίζει το 100% και 76% αντίστοιχα, όπως φαίνεται στο πίνακα που ακολουθεί (56) (πίνακας 4).

Study	Number of cases	Size of the lesions, mm, median (range) or mean±SD	Submucosal fibrosis	ESD time, minutes, median (range) or mean±SD	En bloc resection	R0 resection	Delayed bleeding	Perforation
Iacopini et al. (2015) <sup>32</sup>	10	15 (10–20)	90%	63 (45–130)	80%	80%	10% (1/10)	0
Suzuki et al. (2017) <sup>40</sup>	32	33 (12–73)	97%	87 (6–290)	97%	79%	3.1% (1/32)	0
Kinoshita et al. (2018) <sup>27</sup>	25	21.6±12.8	100%	71.7±53.7	100%	76%	0	4% (1/25)
Yang et al. (2019) <sup>33</sup>	15	23 (12–48)	66.7%	61 (12–160)	93.3%	80%	0	0

ESD, endoscopic submucosal dissection; SD, standard deviation.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα ESD σε αλλοιώσεις σε έδαφος κολίτιδας

Αναφορικά, με τις επιπλοκές της ESD, σύμφωνα με μελέτες για δυσπλασία σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας, το ποσοστό ήταν 4%. Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και εμφάνισης μετάχρονης δυσπλασίας των παραπάνω μελετών (πίνακας 5).

Study	Rate and reason of colectomy after ESD	Local recurrence	Metachronous recurrence	Follow-up, mo, median (range)
Iacopini et al. (2015) <sup>32</sup>	10% (1/10) T1 cancer with vascular invasion (n=1)	22.2% (2/9)	37.5% (3/8)	24 (6–72)
Suzuki et al. (2017) <sup>40</sup>	12.5% (4/32) T1 cancer (n=2) Invisible dysplasia (n=1) Patient's preference for treating visible dysplasia (n=1)	3.8% (1/26)	11.5% (3/26)	33 (6–76)
Kinoshita et al. (2018) <sup>27</sup>	20% (5/25) T1 cancer with non-curative resection (n=5)	0	5% (1/20)	21 (8–80)
Yang et al. (2019) <sup>33</sup>	6.7% (1/15) Missed synchronous T1 cancer detected during ESD (n=1)	14.3% (2/14)	14.3% (2/14)	24.7 (5.2–64.8)

Πίνακας 5: Ποσοστά τοπικής υποτροπής και εμφάνισης μετάχρονης δυσπλασίας

Γενικά, τα αποτελέσματα της ESD για τέτοιες αλλοιώσεις είναι συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται στον σποραδικό κολορθικό καρκίνο όταν μιλάμε σε όρους en bloc και R0 εκτομής. Όμως, το ποσοστό τοπικής υποτροπής φαίνεται να είναι υψηλό και μελέτες για μακροχρόνια αποτελέσματα δεν είναι ακόμα διαθέσιμες. Έτσι, ο ενδοσκόπος θα πρέπει να είναι αρκετά επιλεκτικός όταν πρόκειται για τέτοιες αλλοιώσεις και να φροντίζει να πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις όπως: 1) Ο βλεννογόνος περίξ της βλάβης θα πρέπει να βρίσκεται σε ύφεση ενδοσκοπικά. 2) Η κολίτιδα θα πρέπει να βρίσκεται σε ύφεση φαρμακευτικά. 3) Χαρακτηριστικά που υποδεικνύουν πιθανό διηθητικό καρκίνο θα πρέπει να είναι απόντα. 4) Ο ενδοσκόπος θα πρέπει να έχει μεγάλη εμπειρία στην διεξαγωγή ESD για το παχύ έντερο και το ορθό. Σε σχετική μελέτη αναφέρεται ότι ο ενδοσκόπος θα πρέπει να έχει εμπειρία τουλάχιστον 200 ESD προτού επιχειρήσει να εξαιρέσει δυσπλασία σε έδαφος κολίτιδας. 5) Διεπιστημονική ομάδα θα πρέπει να είναι διαθέσιμη για την διαχείριση και παρακολούθηση του ασθενή (56). Σε όλες τις περιπτώσεις, τα χαρακτηριστικά της βλάβης, η γενική κατάσταση του ασθενούς και η βαρύτητα της κολίτιδας θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την οποιαδήποτε παρέμβαση ή χειρουργική πράξη.

## Βιβλιογραφία

1. Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) in Colorectal Tumors. Franz Ludwig Dumoulin Bernd Sido Reinhard Bollmann Malte Sauer. *Gastrointestinal medicine and surgery* 2014, 30, 39–44
2. History of endoscopic submucosal dissection and role for colorectal endoscopic submucosal dissection: A Japanese perspective. Masakatsu Fukuzawa, Takuji Gotoda. *Gastrointest Interv* 2012, 1, 30–35
3. Endoscopic submucosal dissection and EMR for large colorectal polyps: “the perfect is the enemy of good”. Heitman, Bourke. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY* Volume 86, No. 1 : 2017
4. Colorectal endoscopic submucosal dissection: patient selection and special considerations. Andrew Emmanuel, Shraddha Gulati, Margaret Burt, Bu’Hussain Hayee, Aryn Haji. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2017, 10, 121–131
5. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. Shinji Tanaka, Hiroshi Kashida, Yutaka Saito, Naohisa Yahagi, Hiroo Yamano, Shoichi Saito, Takashi Hisabe, Takashi Yao, Masahiko Watanabe, Masahiro Yoshida, Shin-ei Kudo, Osamu Tsuruta, Ken-ichi Sugihara, Toshiaki Watanabe, Yusuke Saitoh, Masahiro Igarashi, Takashi Toyonaga, Yoichi Ajioka, Masao Ichinose, Toshiyuki Matsui, Akira Sugita, Kentaro Sugano, Kazuma Fujimoto and Hisao Tajiri. *Digestive Endoscopy* 2015; 27: 417–434
6. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. Oka S, Tanaka S, Saito Y, et al. *Am J Gastroenterol.* 2015, 110, 697–707.
7. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and metaanalysis. Akintoye E, Kumar N, Aihara H, Nas H, Thompson CC. *Endosc Int Open.* 2016, 4, 1030–1044
8. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Recent technical advances for safe and successful procedures. Katsumi Yamamoto, Tomoki Michida, Tsutomu Nishida, Shiro Hayashi, Masafumi Naito, Toshifumi Ito. *World J Gastrointest Endosc* 2015 October 10, 7, 1114-1128
9. Colorectal endoscopic submucosal dissection: predictors and neoplasm-related gradients of difficulty. Federico Iacopini, Yutaka Saito, Antonino Bella, Takuji Gotoda, Patrizia Rigato, Walter Elisei, Fabrizio Montagnese, Giampaolo Iacopini, Guido Costamagna. *Endoscopy International Open* 2017, 05, 839–846
10. Preoperative endoscopic predictors of severe submucosal fibrosis in colorectal tumors undergoing endoscopic submucosal dissection. Uayporn Kaosombatwattana, Takeshi Yamamura, Julajak Limsrivilai, Masanao Nakamura, Somchai Leelakusolvong, Yoshiki Hirooka, Hidemi Goto. *Endoscopy International Open* 2019, 07, 421–430
11. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002, *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 58, pp. S3–S43, 2003.
12. A Novel Opportunity in Minimally Invasive Colorectal Cancer Therapy: Defining a Role for Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Jonah Cohen. Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, Volume 2013*
13. Indication of Colorectal ESD in Japan Shinji Tanaka. 12<sup>th</sup> KJSGE (Korea-Japan Joint Symposium on Gastrointestinal Endoscopy), 2013. 70-82.
14. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms: A review. Taku Sakamoto, Genki Mori, Masayoshi Yamada, Yuzuru Kinjo, Eriko So, Seiichiro Abe, Yosuke Otake, Takeshi Nakajima, Takahisa Matsuda, Yutaka Saito. *World J Gastroenterol* 2014 November 21; 20(43): 16153-16158
15. Estimation of Invasion Depth: The First Key to Successful Colorectal ESD Bo-In Lee, Takahisa Matsuda. *Clin Endosc* 2019; 52, 100-106

16. Comparison of EUS and magnifying colonoscopy for assessment of small colorectal cancers. *Gastrointest. Matsumoto T, Hizawa K, Esaki M, et al. Endosc* 2002; 56, 354-360
17. Magnifying chromoendoscopy and endoscopic ultrasonography measure invasion depth of early stage colorectal cancer with equal accuracy on the basis of a prospective trial. Shimura T, Ebi M, Yamada T, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12, 662-668.
18. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Pedro Pimentel-Nunes, Mário Dinis-Ribeiro, Thierry Ponchon, Alessandro Repici, Michael Vieth, Antonella De Ceglie, Arnaldo Amato, Frieder Berr, Pradeep Bhandari, Andrzej Bialek, Massimo Conio, Jelle Haringsma, Cord Langner, Søren Meisner, Helmut Messmann, Mario Morino, Horst Neuhaus, Hubert Piessevaux, Massimo Rugge, Brian P. Saunders, Michel Robaszkievicz, Stefan Seewald, Sergey Kashin, Jean-Marc, Dumonceau, Cesare Hassan, Pierre H. Deprez *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
19. Complications following endoscopic submucosal dissection for gastric, esophageal, and colorectal cancer: a review of studies based on nationwide large-scale databases. Hiroyuki Odagiri, Hideo Yasunaga, *Ann Transl Med* 2017;5(8):189
20. Management of Complications of Colorectal Submucosal Dissection. Eun Ran Kim and Dong Kyung Chang. *Clinical Endoscopy* 2019; 52 114-119
21. How to Avoid and Manage Colorectal ESD Complications? Jeong-Sik Byeon. *International Digestive Endoscopy Network (IDEN)*, 2014, 305-308
22. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, et al, *Gastrointest Endosc* 2010;72(6):1217–1225
23. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors—1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute’s experiences. Lee EJ, Lee JB, Lee SH, et al. *Surg Endosc* 2013;27(1):31–39
24. Current opinions for endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors from our experiences: indications, technical aspects and complications. Hotta K, Yamaguchi Y, Saito Y, Takao T, Ono H. *Dig Endosc* 2012; 24, 110–116
25. Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: Past, Present, and Factors Impacting Future Dissemination. Jason Ferreira, Paul Akerman, *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:146–151
26. Colorectal Cancer - From Pathogenesis to Treatment. Endoscopic Submucosal Dissection for Early Colon Cancer. Valentin Ignatov, Anton Tonev, Nikola Kolev, Aleksandar Zlatarov, Shteryu Shterev, Tanya Kirilova and Krasimir Ivanov, chapter 7, 2016, Bulgaria
27. Risk factors for postoperative bleeding in endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors. Okamoto K, Watanabe T, Komeda Y, et al. *Oncology* 2017, 93, 35-42.
28. Bleeding after endoscopic submucosal dissection: risk factors and preventive methods. Kataoka Y, Tsuji Y, Sakaguchi Y, et al. *World J Gastroenterol* 2016, 22, 5927-5935.
29. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms. Suzuki S, Chino A, Kishihara T, et al. *World J Gastroenterol* 2014, 20, 1839-1845
30. Effect of prophylactic endoscopic closure for an artificial ulceration after colorectal endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial. Sang Pyo Lee, In-Kyung Sung, Jeong Hwan Kim, Sun-Young Lee & Hyung Seok Park To. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2019
31. Prophylactic clip closure may reduce the risk of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. Hideharu Ogiyama, Shusaku Tsutsui, Yoko Murayama, Shingo Maeda, Shin Satake, Ayaka Nasu, Daisuke Umeda, Yoshio

- Miura, Kouhei Tominaga, Masashi Horiki, Tamana Sanomura, Kazuho Imanaka, Hiroyasu Iishi. *Endoscopy International Open* 2018, 06, 582–588
32. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms. Niimi K, Fujishiro M, Kodashima S, et al. *Endoscopy* 2010,42, 723–729
  33. Use of anticoagulants increases risk of bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection Ken Yamashita, Shiro Oka, Shinji Tanaka, Kazuki Boda1, Daiki Hirano, Kyoku Sumimoto, Takeshi Mizumoto, Yuki Ninomiya, Yuzuru Tamaru, Kenjiro Shigita, Nana Hayashi, Yoji Sanomura, Kazuaki Chayama. *Endoscopy International Open* 2018, 06, 857–864
  34. Risk factors for post-colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) coagulation syndrome: a multicenter, prospective, observational study. Jun Arimoto, Takuma Higurashi, Shingo Kato, Akiko Fuyuki, Hidenori Ohkubo, Takashi Nonaka, Yoshikazu Yamaguchi, Keiichi Ashikari, Hideyuki Chiba, Shungo Goto, Masataka Taguri, Takashi Sakaguchi, Kazuhiro Atsukawa, Atsushi Nakajima. *Endoscopy International Open* 2018, 06, 342–349
  35. A randomized controlled trial of prophylactic antibiotics in the prevention of electrocoagulation syndrome after colorectal endoscopic submucosal dissection. Lee SP, Sung IK, Kim JH, et al. *Gastrointest Endosc* 2017, 86, 349-357
  36. Management and risk factor of stenosis after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. Hayashi T, Kudo SE, Miyachi H, et al. *Gastrointest Endosc* 2017, 86, 358-369
  37. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. Taku Sakamoto, Hiroyuki Takamaru, Genki Mori, Masayoshi Yamada, Yuzuru Kinjo, Eriko So, Seiichiro. Abe, Yosuke Otake, Takeshi Nakajima, Takahisa Matsuda, Yutaka Saito. *Ann Transl Med* 2014, 2(3):26
  38. Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection . De Maria P, Burgos-Garcia A, Cantero R and Pintor-Tortolero J. *Colonoscopy*, 2016, 1-16
  39. Technological review on endoscopic submucosal dissection: available equipment, recent developments and emerging techniques. Georgios Mavrogenisa, Juergen Hochbergerb, Pierre Deprezc, Morteza Shafazandd, Dimitri Coumarose and Katsumi Yamamotof *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2016, 1-13
  40. Endoscopic submucosal dissection. Technology status review. John T. Maple, Barham K. Abu Dayyeh, Shailendra S. Chauhan, Joo Ha Hwang, Sri Komanduri, Michael Manfredi, Vani Konda, Faris M. Murad, Uzma D. Siddiqui, Subhas Banerjee, Volume 81, No. 6 : 2015 *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY*
  41. Endoscopic submucosal dissection for large colorectal neoplasms. Kenichiro Imai, Kinichi Hotta, Yuichiro Yamaguchi, Sayo Ito and Hiroyuki Ono. *Digestive Endoscopy* 2017, 29, 53–57
  42. Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Tumors. Hironori Yamamoto. *Interventional and Therapeutic Gastrointestinal Endoscopy* 2010, 27, 287–295
  43. How to Prevent Complications at ESD of Colorectal Lesions. T Toyonaga, T Asuma, *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 2012
  44. Recent traction methods for endoscopic submucosal dissection. Kunihiro Tsuji, Naohiro Yoshida, Hiroyoshi Nakanishi, Kenichi Takemura, Shinya Yamada, Hisashi Doyama. *World J Gastroenterol* 2016 July 14; 22(26): 5917-5926
  45. Recent development of techniques and devices in colorectal submucosal dissection. Hiroya Mizutani1, Satoshi Ono1, *Clin Endosc* 2017;50:562-568
  46. Colorectal ESD in day surgery. Tomohiko Ohya Richard Marsk• Klas Pekkari. *Surg Endosc* (2017) 31:3690–3695
  47. Endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal lesions on an outpatient basis. Francisco Baldaque-Silva, Margarida Marques, Ana Patricia Andrade, Nuno Sousa, Joanne Lopes, Fatima Carneiro, Guilherme Macedo. *United European Gastroenterology Journal* 2019, Vol. 7(2) 326–334



48. Colorectal endoscopic submucosal dissection in special locations. Uayporn Kaosombatwattana, Takeshi Yamamura, Masanao Nakamura, Yoshiki Hirooka, Hidemi Goto. *World J Gastrointest Endosc* 2019 April 16; 11(4): 262-270
49. Endoscopic submucosal dissection in management of colorectal tumors near or involving a diverticulum: a retrospective case series. Victoria Alejandra Jimenez-Garcia, Masayoshi Yamada, Hiroaki Ikematsu, Hiroyuki Takamaru, Seiichiro Abe, Taku Sakamoto, Takeshi Nakajima, Takahisa Matsuda, Yutaka Saito. *Endoscopy International Open* 2019; 07: E664–E671
50. Feasibility of endoscopic submucosal dissection of lesions at anastomosis site post-colorectal surgery: a case series. Chonlada Krutsri, Takashi Toyonaga, Tsukasa Ishida, Namiko Hoshi, Shinichi Baba, Nelson TomioMiyajima, Yuzo Kodama. *Endoscopy International Open* 2019; 07: E949–E954
51. Cost Analysis of Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Colorectal Lesions in China. Ning Cui, Yu Zhao, and Honggang Yu *BioMed Research International*, 2019, 7 pages
52. What is the cost of endoscopic submucosal dissection (ESD)? A medico-economic study. Martin Dahan, Emmanuelle Pauliat, Sandra Liva-Yonnet, Sonia Brischoux, Romain Legros, Arnaud Tailleux, Paul Carrier, Aurélie Charissoux, Virginie Valgueblasse, Véronique Loustaud-Ratti, Abdelkader Taibi, Sylvaine Durand-Fontanier, Denis Valleix, Denis Sautereau, Sébastien Kerever, Jérémie Jacques. *United European Gastroenterology Journal*. 2019, Vol. 7(1) 138–145
53. ESD training: A challenging path to excellence. Alberto Herreros de Tejada *World J Gastrointest Endosc* 2014 April 16; 6(4): 112-122
54. Learning curve associated with colorectal endoscopic submucosal dissection for endoscopists experienced in gastric endoscopic submucosal dissection. Sakamoto T, Saito Y, Fukunaga S, Nakajima T, Matsuda T. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: 1307-131211.
55. Endoscopic Therapeutic Approach for Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease. Sung Noh Hong. *Clin Endosc* 2017;50:437-445
56. Endoscopic Submucosal Dissection for Colitis-Associated Dysplasia. Dong-Hoon Yan, Imelda Rey. *Clin Endosc* 2019;52:120-128