

Disección endoscópica submucosa (DES) vs. Resección endoscópica mucosa (REM) en Colombia. En defensa de la REM

Raúl Cañadas Garrido, MD.¹

¹ Internista, Gastroenterólogo, Unidad de Endoscopia
Hospital Universitario San Ignacio y Unidad de
Endoscopia de la Clínica de Marly, Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 12-04-10
Fecha aceptado: 26-05-10

La resección endoscópica de la mucosa (REM) y la disección endoscópica de la submucosa (DES) proveen nuevas alternativas para el tratamiento mínimamente invasivo de neoplasias superficiales malignas del tracto gastrointestinal, de manera segura y con resultados comparables con la cirugía, con menor morbilidad y mejor calidad de vida dada la preservación de tejidos comparado con la cirugía tradicional. Estas dos técnicas emergieron para quedarse y son quizás los primeros pasos de aproximación para lograr la verdadera resección intraluminal de lesiones malignas gastrointestinales y en las que debemos trabajar mancomunadamente para arrojar estadísticas propias y participar en su desarrollo.

En países occidentales, la resección endoscópica de la mucosa (REM) ha sido claramente aceptada en especial para el tratamiento de neoplasia de Barrett y adenomas colorectales (10). En contraste, la disección endoscópica de la submucosa es infrecuentemente realizada en occidente por varias razones, la primera y más importante, tiene una curva de aprendizaje difícil de superar en razón al bajo volumen de diagnóstico del cáncer gástrico temprano, y contamos con pocos centros de entrenamiento para acceder a la técnica con su consecuente limitación para los estudios poblacionales que nos aportarían pautas o criterios para su uso. De hecho solo unas 12 de más de 340 publicaciones de disección endoscópica de la submucosa provienen de países occidentales y es por esta razón que se requerirá de mayores esfuerzos y oportunidades para hacer de esta técnica una herramienta terapéutica disponible, eficaz y segura.

La REM ha sido ampliamente aceptada para el manejo local del carcinoma gástrico o esofágico confinado a la capa mucosa, neoplasia intraepitelial de alto grado en Barrett, adenomas ampulares y adenomas colorrectales elevados o deprimidos. Queda demostrado en una variedad de estudios, en su gran mayoría no controlados, que las diferentes técnicas de REM son eficaces y seguras en el tratamiento de cánceres tempranos del tracto gastrointestinal (2, 7, 8). La técnica de REM con cap transparente o con ligadura y corte son las más ampliamente usadas en occidente, con resultados clínicos equivalentes, y definir cuál de ellas utilizar dependerá del tamaño, el área en donde se encuentra la lesión y en especial, de la experiencia local.

La resección endoscópica de la mucosa puede hacer una resección completa local de la lesión, puede realizarse en la gran mayoría de los pacientes adecuadamente seleccionados y por ello es considerada como una técnica potencialmente curativa para el tratamiento de lesiones tempranas cuando la patología no reporta infiltración de la submucosa. También es utilizada para obtener grandes biopsias diagnósticas y para

estadificar localmente un tumor. En casos seleccionados la REM puede ser combinada con técnicas ablativas locales (argón plasma, terapia fotodinámica, ablación con radiofrecuencia) para la destrucción de tejido neoplásico residual o en lesiones metacrónicas. Este último aspecto define la importancia del seguimiento endoscópico en estas resecciones para la detección de tejido residual, recurrencia o metacronismo.

La gran mayoría de estudios de la REM han sido realizados en Japón y la experiencia en Occidente es limitada; esto se explica quizás por la diferencia en la incidencia de estas lesiones en las poblaciones, el porcentaje de detección y la aceptación en la comunidad médica de una terapia local potencialmente curativa de lesiones malignas; sin embargo, el número de candidatos potenciales para REM está incrementándose en Europa y Occidente porque se están utilizando los programas de tamizaje basados en la epidemiología local y los síntomas de alarma, y el advenimiento de endoscopios de alta resolución y de técnicas en imágenes que permiten identificar mayor número de lesiones tempranas aptas para tratamiento endoscópico y donde la mucosectomía endoscópica ha sido evaluada como efectiva para la resección de lesiones mucosas con una muy baja morbilidad (5, 6). Esta técnica, desde luego, tiene sus limitaciones y entre las más importantes está su restricción de acuerdo al tamaño de la lesión, lo que implica capacidad limitada para resección en un solo bloque en lesiones mayores de 20 mm con la consecuente remoción por parcialidades lo que lleva a incertidumbre en relación a si el tumor fue resecado completamente o no y al incremento del porcentaje local de recurrencia por la dificultad en el análisis histológico.

Estas limitaciones técnicas y en el porcentaje de recidivas fue lo que motivó a los japoneses a desarrollar una nueva técnica en la cual, usando dispositivos de corte la lesión mucosa, es disecada en bloque de la submucosa subyacente, técnica conocida como la DES (disección endoscópica de la submucosa) que permite obviar estas dificultades y así poder delimitar, controlar y reseca completamente la lesión.

El diagnóstico oportuno del cáncer gástrico temprano definido como aquel que compromete la mucosa y/o submucosa independiente de que tenga compromiso o no de ganglios es de fundamental relevancia clínica pues tiene excelente pronóstico con tasas de supervivencia a 5 años del 95%, cuando es intervenido. Sin embargo, el riesgo de existencia de metástasis ganglionares es del 1 al 3% en lesiones mucosas y hasta del 20% para las submucosas. Esto hace que la elección de la mejor terapia disponible sea un desafío para gastroenterólogos, cirujanos y endoscopistas que con el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos como la ultrasonografía endoscópica en la estadificación de lesiones tempranas y con las técnicas disponibles para el tra-

tamiento del cáncer gástrico temprano en nuestro medio, sea de crítica importancia conocer qué han demostrado los estudios en la determinación de las bondades y limitaciones para así no sobrevalorar las nuevas tecnologías y de la misma manera no subvalorar o despreciar las terapias convencionales.

El otro aspecto es poner al descubierto la baja tasa de diagnóstico precoz de cáncer gástrico en nuestro medio cuando comparamos cifras de hasta del 50% en los japoneses. Esto nos hace pensar que tenemos aún mucho camino que recorrer para aprender a implementar programas de detección temprana, diagnosticar y proponer opciones de tratamiento para así consolidar la mejor terapia basados en la literatura pero sin dejar de lado la realidad nacional que nos cobija y que, de cierta manera obstaculiza frecuentemente las decisiones clínicas.

El tratamiento del cáncer gástrico temprano, históricamente fue quirúrgico, pero en la evolución y tras la identificación de pacientes de alto riesgo operatorio o en quienes rechazaban la cirugía permitió el desarrollo de los actuales métodos endoscópicos de resección que demostraron ser suficientes siempre y cuando exista una adecuada y estricta selección con resultados clínicos satisfactorios y con una baja morbimortalidad. Es así que nacen técnicas como la resección endoscópica de la mucosa (RME) y la disección endoscópica de la submucosa (DES) en el tratamiento de la neoplasia gástrica temprana basado en el análisis retrospectivo de especímenes resecados quirúrgicamente que demostraron que el riesgo de metástasis a nódulos linfáticos (MNL), en la gran mayoría de los cánceres gastrointestinales limitados a la mucosa, es despreciable. Esto llevó a los investigadores a considerar curativa la REM en lesiones intramucosas como una excelente alternativa menos invasiva frente al tratamiento quirúrgico convencional. El riesgo de MNL se define mejor dividiendo la mucosa (m) y la submucosa (sm) en 3 secciones cada una: m1 (epitelio), m2 (lámina propia), m3 (muscularis mucosa) y sm1 (tercio superior), sm2 (tercio medio) y sm3 (tercio inferior). El riesgo de MNL en carcinoma gástrico incrementa con la profundidad de penetración del tumor. Lesiones confinadas a la mucosa están asociadas a bajo riesgo de MNL (0 al 3%) el cual incrementa al 20% tumores profundos de la submucosa. Gotoda y cols presentaron un análisis de cohorte de 5.265 pacientes con cáncer gástrico temprano quienes fueron llevados a gastrectomía con disección nodal linfática meticulosa. MNL no fue encontrado en adenocarcinomas intramucosos bien y moderadamente diferenciados sin compromiso linfático o vascular. Estos hallazgos fueron independientes de la presencia de ulceración para lesiones menores de 3 cm y de la talla del tumor si no existía ulceración; igualmente, sucedió con los tumores bien o moderadamente diferenciados menores de 3 cm

con mínima invasión a la submucosa y sin compromiso linfovascular. Estos hallazgos son hoy en día fuente de controversia y todos estos parámetros, en especial la invasión linfovascular, pueden ser evaluados en el espécimen de la REM que para muchos es el método más preciso de estadificación para definir si la terapia local fue suficiente o debe ser complementada con otras terapias endoscópicas o quirúrgicas. Para estos fines, la comunicación con nuestros patólogos debe ser muy estrecha y debemos iniciar con una marcación adecuada de la lesión reseada y la respuesta del patólogo debe ser en términos de subclasificación (m1, m2 o sm1, sm2, etc.), y describir la presencia o ausencia de ulceración y del compromiso neoplásico de bordes laterales y verticales e invasión de vasos y/o linfáticos.

Con base en estos aspectos, cuál técnica implementar debe estar basada en varios aspectos, en la evidencia científica más sólida, en la epidemiología, en la realidad nacional y en este preciso instante, en la curva de aprendizaje actual necesaria para implementar las técnicas, sin desconocer los costos y la morbimortalidad entre otros muchos aspectos a considerar. Por esto se insiste que en el momento de elegir la mejor terapia endoscópica o quirúrgica no debe haber un solo parámetro que seguramente nos llevará a conclusiones erróneas o sesgadas.

La RME y la DES pueden ser usadas como terapias definitivas en lesiones premalignas o en el estadio temprano de lesiones malignas del tracto digestivo (T1N0M0). El EUS es frecuentemente usado para la estadificación inicial antes de la resección endoscópica asegurando que no hay tumor comprometiendo las capas más profundas de la pared o nódulos linfáticos. Ninguna de las dos técnicas debería ser intentada para lesiones que no levantan durante la inyección submucosa porque el no levantamiento del tumor después de la inyección es un predictor de invasión profunda y no es susceptible de remoción endoscópica curativa. Este signo de no levantamiento en estudios tiene una sensibilidad del 100%, especificidad del 99% y VPP de 83% para carcinoma invasor, por lo menos en pacientes con cáncer temprano de colon (9).

En esta revisión se tratarán de enfocar las bondades y limitaciones de cada una de las técnicas, quizás con aspectos en la literatura muy claros, pero que adaptados a una realizada nacional no son tan obvias elecciones y finalmente nos quedará como mensaje qué debemos hacer para estar en la vanguardia que exige el estado del arte en el manejo de esta patología.

En la parte inicial de este artículo se hablará de las bondades de la mucosectomía y posteriormente, por otro autor, de la DES.

Aunque parezca evidente, hay que tener en cuenta uno de los principios más básicos en endoscopia; la RME puede considerarse una variación de la polipectomía con-

vencional con dispositivos especiales mientras la DES es típicamente realizada por endoscopistas con experiencia en procedimientos de endoscopia avanzada y ampliamente familiarizados con técnicas de disección mucosa, pero no hay que desconocer que ambas son técnicamente difíciles (1) y consumen tiempo (para lesiones gástricas grandes el tiempo reportado para una RME completa es de $25,8 \pm 25,9$ minutos mientras que el promedio en la DES fue de $84,0 \pm 54,6$ minutos (1)). Entonces, la ventaja inicial de la REM es que es un procedimiento razonablemente más corto, el posicionamiento del asa en la cápsula transparente antes de la captura del tejido puede ser cambiada o maniobrada por el endoscopista lo que favorece la seguridad en la resección, de la misma manera que cuando se utiliza la ligadura que no requiere de posicionamiento previo del asa y sigue los delineamientos técnicos de la ligadura de várices previo a la resección y en donde la fuerza de la banda es tal que solo permite agarrar mucosa y submucosa pero no atrapar la capa muscular lo que la hace ser técnicamente muy segura.

Finalmente, se obtiene una muestra completa, en un solo bloque para el análisis histológico y con la capacidad de definir resección en sentido lateral y en profundidad de invasión. En la actualidad se dispone de distintos métodos de mucosectomía que dependen de la experiencia local y la mejor técnica será la que más se amolde a la experiencia de los grupos.

CRITERIOS PARA LA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE LA MUCOSA

En Japón, las indicaciones absolutas para RME incluyen adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado sin úlcera o con cicatriz de úlcera menor de 2 cm para lesiones elevadas (tipo I, IIa, IIb) o más pequeñas de 1 cm ligeramente deprimidas en lesiones tipo IIc. Para este tipo de lesiones, el riesgo de MNL prácticamente no existe. Se considera que no debe realizarse la REM en lesiones indiferenciadas (riesgo de metástasis aun en lesiones pequeñas) o células en anillo de sello independiente del tamaño de la lesión.

Indicaciones de la REM de acuerdo a la histología, tamaño y tipo de lesión

1. Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado de tipo intestinal.
2. Lesión tipo I, IIa y IIb, en lesiones menores de 20 mm, con o sin úlcera ya que en ellas no existe riesgo de compromiso ganglionar.
3. Lesión deprimida tipo IIc o lesión levantada y deprimida tipo IIa + IIc, menores de 10 mm (11).

Se marca el borde de la lesión con electrocoagulación o con argón del área a resecar. Se levanta la lesión con un colchón de SSN con epinefrina lo que descarta adherencia a planos profundos de la submucosa o en donde la penetración solo es hasta la sm1 y sin riesgo de invasión. Esto es lo más relevante pues para que sea curativo el procedimiento, el riesgo de invasión debe ser nulo. Posteriormente, se realiza la resección a través de la submucosa. Se extrae la pieza, se orienta de proximal a distal y se envía a patología que determinará la histología y con ello podríamos predecir el riesgo de recurrencia así: si la lesión está a más de 2 mm del borde de resección la recurrencia es del 0%, si afecta el borde de seguridad, 20% y si existen células neoplásicas sobre el borde de seguridad, 50%.

Además recordemos que en las diferentes series, el riesgo de lesiones metastásicas en lesiones mucosas es del 1 al 3% e incluso en algunas series hasta del 5% y en lesiones submucosas del 15 al 25%, lo que obliga a realizar un estricto seguimiento clínico, endoscópico, histológico y radiológico.

Hasta el momento, la probabilidad de recidiva en la mucosectomía tiene un amplio rango y va desde un 2,3% hasta el 35% mientras la disección de la submucosa es del 0,5%. Uno de los factores involucrados en el porcentaje de recurrencia es la resección por parcialidades que dificulta un adecuado y completo análisis de la histopatología necesario para determinar la durabilidad de la lesión particularmente en mayores de 20 mm ya que la reorganización de múltiples fragmentos da incertidumbre para la estadificación. Esto es el punto crítico de la mucosectomía que, como se mencionó previamente, fue lo que motivó el desarrollo de técnicas que permitieran resección completa en lesiones más grandes, con resecciones en bloque, pero finalmente se recalca que para que la mucosectomía sea exitosa debe ceñirse estrictamente a los criterios de selección para acercarse más al 2,3% de recaídas que al otro extremo del 35% que seguramente dependieron de criterios ampliados para la resección de cánceres tempranos (lesiones hasta de 3 cm en algunas series). De hecho, en Japón, se utiliza cada vez más la DES para adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado sin úlcera de cualquier tamaño o más pequeños de 30 mm si presenta ulceración o si la lesión tiene mínimo compromiso submucoso.

EFICACIA Y RESULTADOS A LARGO PLAZO

La mayor experiencia en el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico temprano está reportado en Japón donde aproximadamente el 50% de los tumores tempranos son diagnosticados en estadio temprano.

Los hallazgos previamente descritos en estudios de especímenes quirúrgicos llevaron a los japoneses a desarrollar guías en donde enfatizan que el tratamiento endoscópico

del cáncer gástrico temprano debería ser únicamente aplicado a lesiones que dado su tamaño y localización puedan ser resecadas en una sola pieza.

En estudio previos iniciales, los resultados tras la resección endoscópica, como en el caso del estudio japonés en 1.872 pacientes con cáncer gástrico temprano tratados con RME y DES, demostraron resección completa en 73,9% y un porcentaje de complicaciones del 1,9% (1,4% de sangrado y 0,5% perforación) (3). Posteriormente, para aclarar la efectividad de la REM como tratamiento curativo del cáncer gástrico temprano Kojima y cols (13) realizan una revisión de un total de 1.832 casos de 12 centros japoneses. En 10 de los centros se utilizaron los criterios previamente expuestos y en los otros 2 centros una combinación de lesiones elevadas menores de 30 mm, lesiones deprimidas menores de 20 mm y lesiones ulceradas menores de 10 mm. Se usaron diferentes técnicas de REM. La resección en bloque se realizó en el 75,8% de los casos. Un promedio de seguimiento de 4 meses a 11 años. La resección completa fue realizada en 1.353 casos (73,9%), y la resección incompleta en el cáncer residual fue exitosamente reintervenido con tratamiento endoscópico o cirugía. La recurrencia después de la documentación histopatológica de la erradicación se observó en el 1,9% de los pacientes, la mayoría derivados de indicaciones extendidas. Únicamente un paciente falleció de cáncer gástrico metastático lo que demuestra un porcentaje de sobrevida del 99%. Otro estudio importante es el reportado por Ono y cols (12), que describieron a 445 pacientes con cáncer gástrico temprano tratados con REM sobre un periodo de 11 años, seleccionando pacientes con los criterios aceptados a pesar de que el diámetro máximo de las lesiones tratadas fue extendido a 30 mm en lugar de 20 mm. Entre 405 cánceres intramucosos, la resección completa se logró en únicamente 278 (69%), en 43 (11%) los márgenes laterales estaban comprometidos, mientras que en los restantes 84 (20%) la quemadura diatérmica, el daño mecánico o el fracaso en recuperar los especímenes impidió la evaluación de la integridad de la resección. Recurrencia local se presentó en 5 (2%) de los casos de resección completa vs. 17 (18%) de los 95 pacientes con resección incompleta o resección no evaluable. Todos estos pacientes fueron llevados a cirugía y permanecieron libres de enfermedad. No se observaron muertes relacionadas con el cáncer gástrico.

En este artículo, el autor informó adicionalmente que su *experiencia inicial* con el IT knife permitió porcentajes de resección completa en más del 90% de casos aun para lesiones mayores. A raíz de esto, con el tiempo, los autores reemplazaron la REM con la DES, una decisión adoptada por la mayoría de los centros japoneses. La efectividad de esta decisión está soportada con la presentación de datos de dos instituciones japonesas, Shizuoka Cancer Center y el

National Center Cancer. La resección completa en bloque con márgenes libres de tumor se obtuvo en 1.019 pacientes de 1.167 (87%) tratados con DES comparado con únicamente 42% de los tratados con REM. Por otra parte, cuando los datos fueron estratificados tomando como referencia la talla del tumor, hay ventajas de la DES sobre la REM cuando es mayor el tamaño de la lesión (resección en bloque del 96%, 91% y 83% con DES vs. 45%, 24% y 0% con REM para lesiones menores de 20 mm, entre 20 y 30 mm y mayores de 30 mm respectivamente). Estas diferencias fueron ratificadas en un reciente estudio de Watanabe y cols en el que reportaron resecciones en bloque significativamente más altas en DES que en la REM para lesiones mayores de 10 mm (91,3 vs. 63,6%).

Desde luego, sigue la controversia en el uso de DES vs. mucosectomía en lesiones neoplásicas tempranas menores de 20 mm, es decir, en lesiones pequeñas. A pesar de lo expuesto, donde se demuestra la tendencia de los centros japoneses de mayor experiencia en utilizar la DES, el estudio de Nakamoto y Sakay donde se compararon estos 2 métodos en 177 pacientes concluye que en lesiones pequeñas menores de 15 mm los 2 métodos son comparables y así podría recomendarse la resección endoscópica de la mucosa, que sería muy aplicable a nuestro medio a diferencia de la clara inclinación de la balanza hacia la DES en lesiones mayores de 20 mm, sin duda.

SEGURIDAD Y COMPLICACIONES

El sangrado es la complicación más común de ambas técnicas con rangos reportados en la literatura entre el 1 y 45% con un promedio en las grandes series del 10%. La mayoría de los sangrados se presentan durante el procedimiento o durante las primeras 24 horas. Sangrado tardío después de las primeras 72 horas se reporta en el 13,9% de los pacientes. El sangrado es la más frecuente complicación de la REM, ocurre en el 1,5 al 24% de pacientes. El método de elección para control del sangrado son los hemoclips por el bajo riesgo de perforación. Para la DES no se reportan mayores porcentajes de sangrado debido a que la hemostasia es realizada simultáneamente durante la disección. El sangrado severo es más frecuente en el estómago probablemente debido al mayor calibre de los vasos. Para prevenir el riesgo de sangrado tardío y promover la cicatrización de la úlcera los inhibidores de la bomba son suministrados en asociación con sucralfate oral el cual puede ser aplicado en spray durante el procedimiento.

La perforación es sin duda la mayor preocupación y ocurre más frecuentemente en la DES que en la REM. El porcentaje de perforaciones reportadas para la RME es del 0,3 al 0,5% y para la DES del 4 al 10% (4). Las perforaciones pequeñas reconocidas durante el procedimiento pueden

ser manejadas con endoclips; sin embargo, las grandes perforaciones requieren cirugía urgente para prevenir la peritonitis. A pesar del porcentaje de complicaciones, la DES es considerada segura y puede ser utilizada en pacientes ancianos con cáncer gástrico temprano y mal estado general.

Como se trata de definir ventajas de la REM esta es una de ellas, menores porcentajes de complicaciones mayores como las perforaciones.

CONCLUSIONES

Tanto la RME como la DES emergen como importantes opciones terapéuticas en lesiones premalignas y malignas en estadios tempranos. Deben ser adaptadas de acuerdo al tipo de lesión, a la experiencia, a los recursos institucionales y a los costos en salud; sin embargo, a pesar de los estudios en la literatura, faltan aún ensayos de seguimiento a largo plazo y no es un secreto que el desarrollo progresivo de instrumental utilizado en estas técnicas cada vez van a facilitar el procedimiento lo que podría verse reflejado en la masificación de su uso. No se puede desconocer que una gran variedad de estudios prospectivos y retrospectivos en Japón muestran que la DES logra mayores porcentajes de resección en bloque y de resecciones curativas en lesiones gástricas tempranas que la REM, lo que se refleja en menores tasas de recurrencia y de tumores residuales. Sin embargo, la DES consume más tiempo, está relacionada con tasas más altas de complicaciones tales como perforación y su éxito depende claramente de la experiencia del operador y muestra excelentes resultados únicamente en manos expertas. Adicionalmente, no se puede desconocer que la DES debería ser más ampliamente utilizada en nuestro medio pero tenemos en la actualidad una alternativa razonable de buenos resultados clínicos que frente a nuestra realidad nacional puede ser una excelente alternativa en el manejo endoscópico de la neoplasia gástrica temprana pequeña (menor de 2 cm) con estricta selección de los pacientes con los criterios recomendados.

Así, mientras tanto, se conducirán y desarrollarán más estudios de seguimiento y se cumplirá la necesaria curva de aprendizaje que nos acerque a la alcanzada en países como Japón, que sin duda nos llevan años luz en el desarrollo de estas técnicas, y que nos permitirá en un futuro cercano definir cuáles son las mejores estrategias en nuestro medio.

Quisiera anotar que, como es sabido, el cáncer gástrico temprano está frecuentemente asociado con lesiones sincrónicas y que además los cánceres metacrónicos pueden ocurrir después de las REM; esto exige que los planes de seguimiento en nuestros pacientes sean de especial relevancia como lo demuestran algunos estudios que recomiendan, incluso, el examen endoscópico anual para el diagnóstico oportuno y tratamiento endoscópico de lesiones sincróni-

cas y metacrónicas que pueden conducir a la preservación de todo el estómago en la mayoría de pacientes con cáncer gástrico temprano después de REM exitosa (14).

REFERENCIAS

1. Technology Status Evaluation Report (ASGE). Endoscopic mucosal resection submucosal dissection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 68.
2. Watanabe K, Ogata. Clinical outcome of EMR for Gastric tumor: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointestinal Endosc* 2006; 63: 776-82.
3. Kojima T, Parra Blanco, et al. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: review of the Japanese literature. *Gastrointestinal Endosc* 1998; 48: 550-5.
4. Oka S, Tanaka, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointestinal Endosc* 2006; 64: 877-83.
5. Larghy A, Waxman. State of the art on endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 2007; 17: 441-69.
6. Soetikno R, Gotoda. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4490-8.
7. Soetikno RM, Gotoda, et al. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 57(4): 567-79.
8. Pech O, May, et al. Management of premalignant and malignant lesions by endoscopic resection. *Best pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18 (1): 61-76.
9. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointestinal endosc* 1994; 40(4): 485-9.
10. Horst Neuhaus. Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: Present and future view of Europe. *Digestive Endoscopy* 2009; 21(Suppl 1): S4-S6.
11. Maiza Eduardo. Mucosectomía y disección endoscópica submucosa del estómago y colon. *Gastroenterol. Latinoam* 2008; 19(2): 154-156.
12. Ono H, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48(2): 225-9.
13. Ono H. Early cancer gastric: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(8): 863-6.
14. Nasu J, et al. Characteristics of metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2005; 37(10): 990-3.