

Endoskopik Submukozal Tünel Açma Yöntemi

Murat BUYRUK, Rukiye VARDAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Doğal orifis ile transluminal endoskopik cerrahi (Natural orifice transluminal endoscopic surgery=NOTES), eksternal insizyon veya skar olmaksızın endoskop ile doğal bir orifisten (ağız, üretra, anüs) girildikten sonra mide, mesane, vajen veya kolonda internal insizyon yapılarak gerçekleştirilen deneysel cerrahi tekniktir (1,2). NOTES sırasında öngörülen komplikasyonları (pnömomediastinum, pnömoperitoneum, enfeksiyon gibi) önlemek için 2007 yılında Sumiyama ve arkadaşları tarafından deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmada, ilk kez mukozadan flep kaldırılarak submukozal endoskopi uygulanmıştır (3). Pasricha ve arkadaşları ise domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada, submukozal endoskopik myotomi sonrasında alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncında anlamlı düşüş izlemişler ve bu yöntemin akalazya tedavisinde yeni tedavi olabileceğini öngörmüşlerdir (4).

Akalazya hastalarında ilk defa peroral endoskopik myotomi (POEM) yöntemini Inoue ve arkadaşları 2010 yılında uygulamışlardır (5). POEM sonrasında, submukozal tünel yöntemi ile subepitelyal lezyonların (SEL) endoskopik rezeksiyonu (STER) ve Zenker divertikülünde endoskopik septum divizyonu (STESD) gibi diğer submukozal endoskopik yöntemler geliştirilmiştir (6,7).

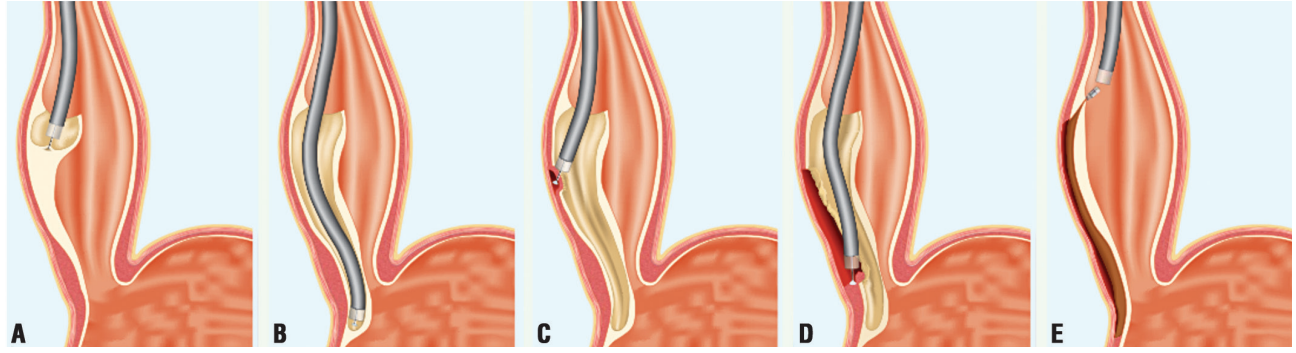
1. POEM

1.1 Akalazya tedavisinde POEM

İlk geliştirilen submukozal yöntem POEM'dir. POEM 4 basamaktan oluşmaktadır. Birinci aşamada gastroözefageal bileşkenin (GÖB) 10-15 cm proksimaline mukozal insizyon yapılır. İkinci aşamada submukozal tünel açılır. Tünel açarken tedavi başarısı açısından anlamlı fark bulunmasa da kullanılan bıçaklardan en sık hybrid ve triangle knife tercih edilmektedir. Üçüncü aşamada myotomi yapılır. Myotominin proksimalden distale doğru yapılması önerilir. Yeterli myotomi için özofagusta en az 6 cm uzunlukta olması ve GÖB'nin 2 cm distaline dek ilerlenmesi önerilmektedir. Son aşamada ise mukozal flap klips, endoskopik sütür veya OTSC (Over-The-Scope Clip) ile kapatılır (Şekil 1) (8).

Uluslararası POEM survey çalışması (The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey=IPOEMS) verilerine göre en sık anterior (saat 11-3) yaklaşım ve parsiyel myotomi tercih edilmektedir (9).

IPOEMS çalışmasında 16 merkezden 841 POEM olgusu arasında en sık POEM endikasyonunun, tip 1 ve 2 akalazya olduğu (%72) bildirilmiştir. Diğer nedenler arasında nutcracker



Şekil 1. POEM işleminin basamakları (5).

özofagus (%12), hipertansif alt özofagus sfinkteri (%7), tip 3 akalazyza (%5) ve diffüz özofageal spazm (DÖS) (%2) bulunmaktadır (9).

Akalazyza hastaları arasında Chicago sınıflamasına göre en sık görülen ve tedaviye en iyi yanıt veren tip 2'dir. En nadir görülen ve tedavisi en zor grup ise tip 3'tür. Tip 3 akalazyza AÖS basıncı yüksekliği dışında, orta ve distal özofagus lümeninde spastik kontraksiyonlar vardır. Tip 3 akalazyza için laparoskopik Heller myotomi (LHM) ile tedaviye yanıt oranları literatürde %69.3-86 olarak bildirilmiştir. LHM ile myotominin kısa olması tedavi başarısızlığındaki temel neden olarak düşünülmektedir (10). Tip 3 akalazyza tedavisinde POEM ile, LHM'nin (da Vinci robotic system) karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada; POEM grubunda tedavinin daha başarılı, yan etkinin daha az ve işlem süresinin daha kısa sürdüğü saptanmıştır. Ancak çalışmanın LHM kolunda robotik cerrahi kullanılması, bazal eckardt skor dağılımında dengesizlik, POEM kolunun çok merkezli (8 merkez) ve LHM kolunun tek merkezli olması, takip süresinin LHM kolunda daha uzun olması gibi kısıtlılıkları olduğu vurgulanmıştır (11).

Uluslararası Özofagus Hastalıkları Derneği'nin kılavuzu (The International Society for Diseases of the Esophagus=ISDE), tip 1 ve tip 2 akalazyza için tedavide ilk seçenek olarak LHM'yi önermektedir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta). Yine ISDE kılavuzuna göre POEM'in 3 grup için de benzer etkinlikte olduğu öne sürülmekte ve subtipler ile ilgili kılavuzda net öneri bulunmamaktadır (12).

POEM'in genel olarak akalazyadaki etkinliği "per-oral endoscopic myotomy white paper summary" raporuna göre %82-100 olarak bildirilmiştir (13). Literatürde akalazyza tedavisinde LHM ile POEM'in karşılaştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur.

Bunlar arasında öne çıkan, Schlottmann ve ark.'larının LHM grubunda 53 çalışma (5834 hasta) ile POEM grubunda 21 çalışmanın (1958 hasta) sonuçlarının karşılaştırıldığı meta-analizdir. Disfaji yakınmasında, 12. (%93.5 ve %91.0 LHM $P=0.01$) ve 24. ayda POEM grubunda daha anlamlı iyileşme olduğu (%92.7 ve %90.0, $P=0.01$) bulunmuştur. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) semptomları (OR: 1.69, 95% CI 1.33–2.14, $P<0.0001$), eroziv özofajit (OR: 9.31, 95% CI 4.71–18.85, $P<0.0001$), pH ölçümü ile GÖRH tanısı; POEM grubunda daha sık (%47.5 ve %11, OR: 4.30, 95% CI 2.96–6.27, $P<0.0001$) saptanmıştır. Ancak LHM grubunda takip süresinin daha uzun olması ve LHM grubunda önceki tedavilere yanıtız hasta oranının daha fazla olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak bildirilmiştir (14).

POEM sırasında yeterli myotomi için daha önce de belirtildiği gibi GÖB'den 2-3 cm distale myotominin uzatılması önerilmektedir. Myotomi sırasında GÖB'e ulaşıldığında bunun anlaşılabilmesi için 2 objektif yöntem; çift endoskop ile transluminasyon bakılması veya intraprocedural floroskopi altında GÖB'e konulan işarete bakılması önerilmektedir (15).

Myotominin yeterliliğini değerlendirmek için "endoluminal functional lumen-imaging probe" (EndoFLIP; Crospon, Galway, Ireland) kullanılması önerilmektedir. Bu yöntem ile hesaplanan distensibilite indeksi (DI) birim basınç ile AÖS'deki fleksibilitenin indirek göstergesidir. Tedavi sonrası AÖS basıncındaki düşüşe göre tedaviye yanıtı daha iyi yansıttığı öne sürülmektedir. Pandolfino ve ark.'a göre POEM sonrası yüksek rezolüsyonlu manometri ile (High resolution manometry=HRM) saptanan relaksasyon basıncı (integrated relaxation pressure=IRP) normal olan hastaların %40'ında anormal DI mevcuttur (16). İdeal DI aralığındaki (4.5-8.5 mm(2)/mmHg) hastaların %88'inde optimal semptomatik

iyileşme (Eckardt ≤ 1 and GerdQ ≤ 7) görülürken, bu skorun üstünde ve altındaki değerlerde bu oranın %47 olduğu bildirilmiştir (p < 0.05) (17).

Literatürde POEM ilişkili mortalite bildirilmemiştir. Advers olaylar intraprosedural ve geç gelişen advers olaylar olarak 2 gruba ayrılabilir. İntraprosedural olarak en sık amfizem, pnömoperitoneum gelişebilmektedir, ancak genellikle ek tedavi gerektirmemektedir. Geç gelişen advers olaylar içinde en sık karşılaşılanı ise GÖRH'tür (14). "Per-oral endoscopic myotomy white paper summary"e göre POEM sonrası GÖRH sıklığı %20-46'dır (13). POEM sonrası GÖRH tedavisi ile ilgili net öneri yoktur. Proton pompası inhibitörü (PPI), Nissen operasyonu, endoskopik fundoplikasyon literatürde uygulanmış tedavilerdir (18). Inoue tarafından 12 hastada aynı seansta POEM + endoskopik fundoplikasyon (POEM-F) uygulanan hastalarda bu yöntemin %100 başarılı olduğu DDW 2018'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur (19). Subadventisyal tünel açılarak endoskopik magnet uygulaması domuzlar üzerinde uygulanmış ve gelecekte umut vadeden bir diğer yöntem olduğu bildirilmektedir (20).

POEM'in önerilmediği durumlar aşağıda özetlenmiştir (9);

- Özofagusa radyoterapi öyküsü,
- POEM uygulanacak alanda mukozal rezeksiyon veya ablasyon öyküsü,
- Ciddi pulmoner hastalık varlığı,
- Ciddi trombositopeni (sınır 30-50 bin),
- Siroz ve portal hipertansiyon varlığı.

1.2 Spastik Özofagus Hastalıklarının Tedavisinde POEM

DÖS, jackhammer özofagus ve tip 3 akalazyalı, 11 merkezden 73 hastayı içeren retrospektif çalışmada; jackhammer özofagusu olanlarda (% 70) diğerlerine göre (tip 3 akalazyalı: %96,3, DÖS: %100) POEM ile yanıt oranı daha az bulunmuştur (P<0.05). Tedavide kısmi başarısızlığın nedeni tam olarak bilinmezken, DÖS hastalarında bilateral myotominin tedavide çözüm olabileceği düşünülmektedir (21).

1.3 Gastrik POEM (G-POEM)

Değişik etiyojilerde refrakter gastropareziye G-POEM için klinik etkinlik %73-86 olarak bulunmuştur (22). Pilon sfinkterin kas kalınlığı alt özofageal sfinkterden daha fazla ve pilor etrafındaki submukozal alan daha dardır. Ayrıca duodenal du-

var çok ince ve büyük damar sistemi ile çevrilidir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda diseksiyon için pilor kanalından sadece 5 mm distale ilerlenmiş, antral kontraktile ve mide motilitesinin daha uzun miyotomiyle kötüleşmesini önlemek için kısa (2 cm) antral miyotomi uygulanmıştır (23).

1.4 POEM İçin Yeterlilik

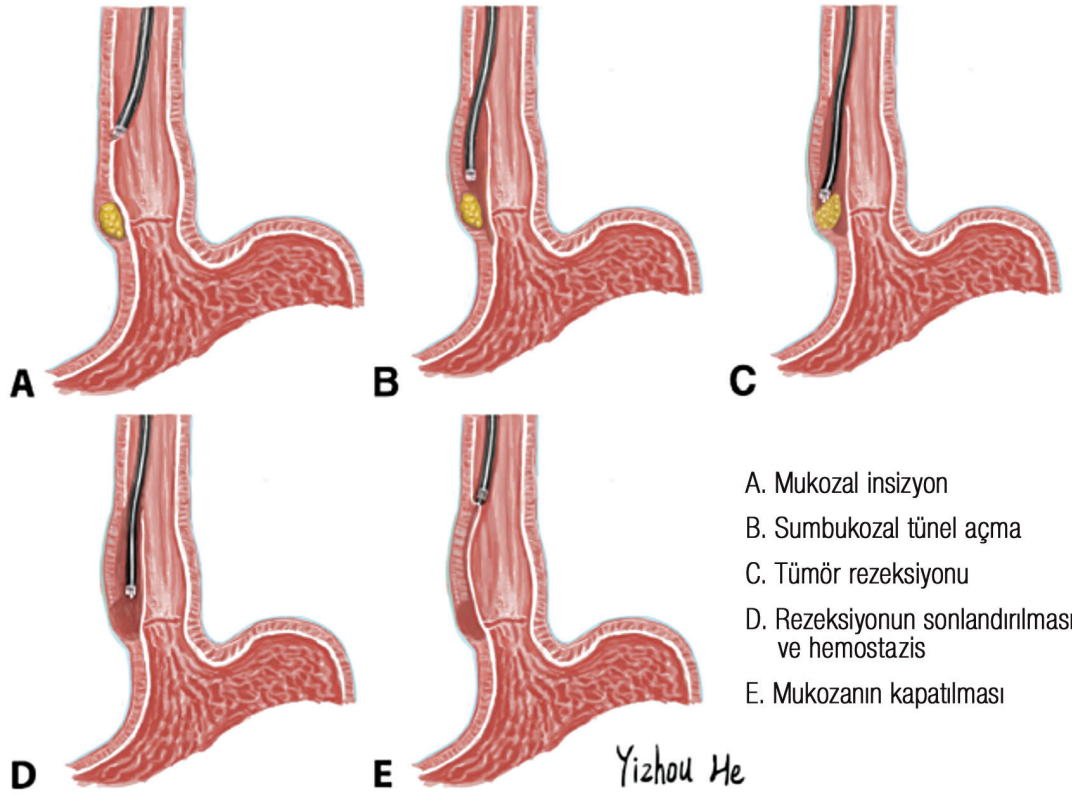
POEM işleminde uzman olmak için literatürde farklı rakamlar bildirilmekle beraber genellikle kabul edilen eşik değer en az 40 işlem yapılmış olmasıdır (15).

2. STER

Subepitelyal lezyonlar (SEL), genellikle üst gastrointestinal sistemde (GİS) görülür ve literatürde 300 endoskopide 1 sıklıkta (54/15104 endoskopi) görüldüğü belirtilmiştir (24). Çoğunlukla benignidir ve en sık midede görülür. Midedeki SEL'lerin malignite olasılığı daha fazladır (25).

SEL tanısını koymada endoskopi, EUS ve gerektiğinde biyopsi yetersiz kalabilir. Tek merkezli prospektif bir çalışmada hem EUS tanısı hem de histopatolojik tanısı olan 23 SEL'in 13'ünde korelasyon izlenmemiştir. Bu SEL'lerin ortak özelliği 3. veya 4. tabakadan köken almış olmalarıdır. Sonuç olarak 3. veya 4. tabakadan köken alan SEL'lerde endoskopik biyopsi yapılması önerilmiştir (26).

SEL tanısında bite-on bite tekniği ile tanı koyma oranı %30-40 olarak bildirilmiştir (27). Jumbo forseps ile biyopsi ve çatı açma tekniği ile tanı oranı ise %50-60 olarak belirtilmiş, ancak muskularis propriadaki SEL'lerde biyopsi sonrası kanama riski yüksek (%42.8) bulunmuştur (28). Endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonunun (EUS-FNA=endoscopic-ultrasound-guided fine needle aspiration) gastrointestinal stromal tümör (GİST) tanısındaki tanılal doğruluk oranı %46-93'tür (29). Endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne biyopsisi (EUS-FNB=endoscopic-ultrasound-guided fine needle biopsy) ise EUS-FNA ile karşılaştırmada tanılal doğruluk oranı daha yüksek bulunmuştur (%20 vs. %75, p=0.010) (30). ESMR-C veya -L (ESMR-transparent cap or ligation device), 2 cm'den küçük ve submukoza ile sınırlı lezyonlarda önerilmektedir (31). STER'in diğer yöntemlere göre avantajı ise hem tanı ve tedavi yöntemi olması hem de daha önemlisi muskularis propriadaki lezyonlarda da uygulanabilir olmasıdır. Çünkü endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ile muskularis propriadan kaynaklanan SEL'lerde perforasyon riski yüksektir (%14-19) (32).



Şekil 2. STER işleminin basamakları (Şekiller Zhongshan hastanesindeki Dr. Yizhou He tarafından çizilmiştir) (6).

STER işlemi POEM ile benzer aşamalardan oluşur. Sadece 3. basamakta myotomi yerine SEL'in çevre dokudan ayrılması işlemi uygulanır (Şekil 2) (6).

2.1. STER Endikasyonları

Üst GİS için;

- SEL <3.5 cm (büyüklerde piecemeal rezeksiyon gerekliliği!)
- Özofagus, kardiya ve mide-korpus-büyük kurvatur
- Muskularis propriadan kaynaklanan lezyonlar

Alt GİS için;

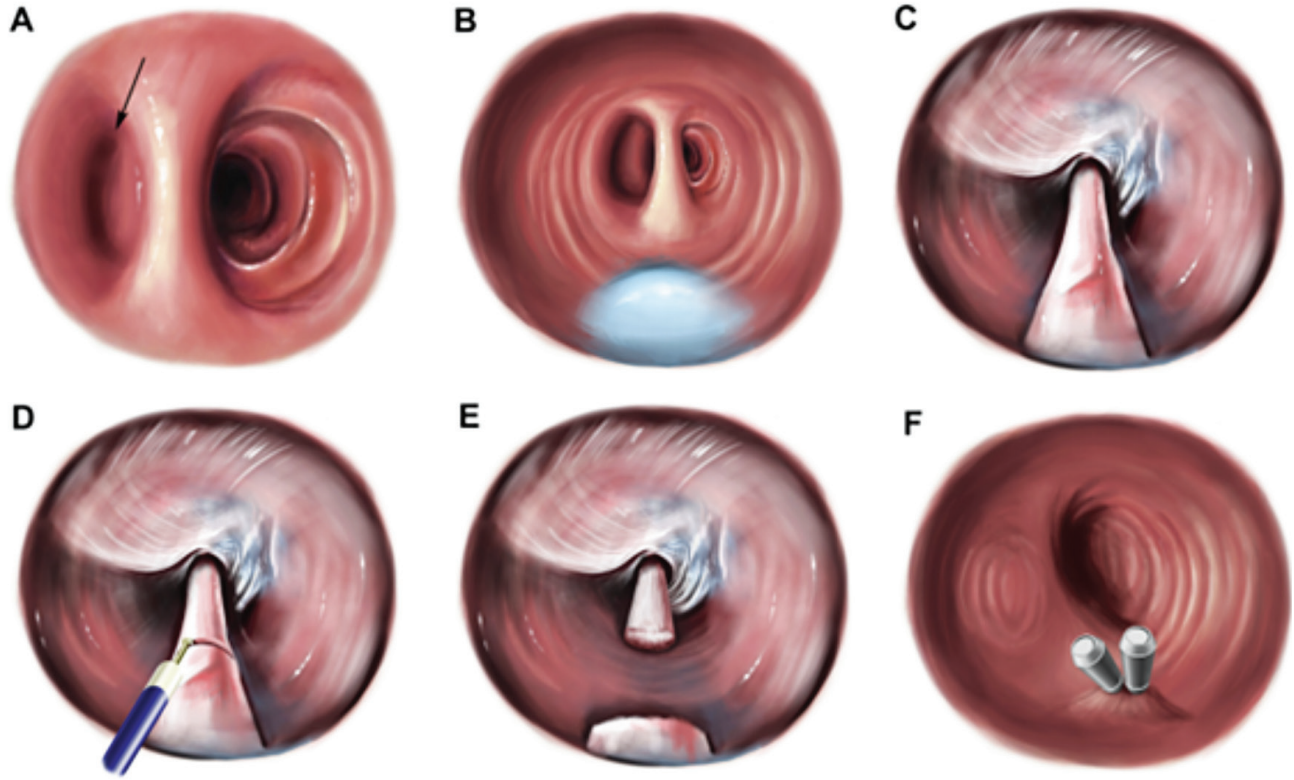
- Rektum
- Muskularis propriadan kaynaklanan lezyonlardır (33).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), 2 cm'den büyük GİST'lerde (rektum hariç) eksizyon önermektedir (34). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ise 2 cm'den küçük lezyonlarda EUS görüntülemesinde yüksek risk faktörleri (kenar

düzensizliği, kistik boşluklar, ülserasyon, eksojen odaklar ve heterojen görünüm) var ise rezeksiyon önermektedir (35). Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Cemiyeti (ASGE) kılavuzuna göre STER, 2-4 cm arasındaki, 4. tabakadan kaynaklanan semptomatik veya izlemde boyutu artan veya EUS'ta yüksek risk faktörleri bulunan SEL'lerde önerilmiştir (31). ESMO'ya göre GİST'lerde kapsül bütünlüğünün korunması prognoz açısından esansiyel faktörler arasındadır, bu nedenle 4 cm'den büyük SEL'lerde STER yerine cerrahi eksizyon uygulanması daha uygundur (34).

STER ile ilgili bir metananalizde; en bloc rezeksiyon oranları %83.3-100, komplikasyon oranı ise %0-66 olarak bildirilmiştir (36). Literatürdeki STER ile çıkarılan en büyük SEL (orta özofagusta 10 cm'lik leiomyom) Ngamruengphong ve ark. tarafından bildirilmiştir (37).

STER'in ekstraluminal SEL'lerde kullanımı yeni bir bilgidir. Ming-Yan Chai ve ark. tarafından 8 hastada uygulanan bu teknik sonrasında majör advers olay veya mortalite izlenmemiştir (38).



Şekil 3. STESD işleminin basamakları (7).

3. STESD

Zenker divertikülü; farengeal mukozanın posterior farengeal duvarda bulunan, inferior konstrüktör farengeal kasın oblik lifleri ile krikofarengeal kasın transvers lifleri arasındaki Killian açıklığı olarak bilinen zayıf alandan fıtıklaşması sonucu oluşan pulsiyon tipinde farengeoözofageal divertiküldür. Prevelansı %0.01 ile %0.11'dir. Erkeklerde daha sıktır (2E:1K) ve ortalama tanı yaşı 65'dir. En sık semptom disfaji ve regürjitasyondur (39).

Tedavide en sık fleksibl endoskopik tedavi uygulanmaktadır. Bu tedavinin en korkulan komplikasyonu perforasyondur. Fleksibl endoskopik tedavi uygulanan hastalar ile ilgili bir metaanalizde (20 çalışma/813 hasta); 41 hastada (%6.5) perforasyon izlenmiştir (40).

STESD ilk kez 2016 Quan-Lin Li ve ark. tarafından uygulanmıştır. POEM ve STER'e benzer şekilde 4 adımdan oluşur (Şekil-3) (7).

1. Mukozal insizyon

- Divertiküler septumun 3 cm proksimaline submukozal enjeksiyon
- 1.5-2.0 cm longitudinal insizyon

2. Submukozal tünel açma

3. Septumun bölünmesi

4. Mukozanın kapatılması

Bu yöntem ile perforasyon riskinin düşük olması nedeniyle daha avantajlı olduğu belirtilmiştir. STESD, Zenker tedavisi ile ilgili Japon kılavuzundaki algorithmada da yer almaktadır (41).

4. DİĞER ENDİKASYONLAR

Erken evre sirkumferansiyel özofagus kanserlerinde submukozal multi-tünel diseksiyon uygulaması literatürde az sayıda olguda uygulanmıştır. Ancak uygulanan hastaların tümünde özofageal striktür gelişmiştir (42).

Sonuçta submukozal endoskopik uygulama yöntemleri; akalazya gibi GIS motilite bozukluklarında, SEL'lerin tanı ve tedavisinde, Zenker divertikülünün tedavisinde kılavuzlardaki algoritmalar

malarda çoğunlukla yer almaktadır. Bizlerin de öncelikle EMR, ESD ve sonrasında POEM, STER ve STESD gibi teknikleri ülkemizde daha sık uygulanabilir hale getirmemiz gerektiği açıktır.

KAYNAKLAR

- Halim I, Tavakkolizadeh A. NOTES: The next surgical revolution? *Int J Surg* 2008;6:273-6.
- Baron TH. Natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Br J Surg* 2007;94:1-2.
- Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, et al. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc* 2007;65:688-94.
- Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, et al. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy* 2007;39:761-4.
- Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010;42:265-71.
- Xu MD, Cai MY, Zhou PH, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. *Gastrointest Endosc* 2012;75:195-9.
- Li QL, Chen WF, Zhang XC, et al. Submucosal tunneling endoscopic septum division: A novel technique for treating Zenker's diverticulum. *Gastroenterology* 2016;151:1071-4.
- ASGE Technology Committee, Pannala R, Abu Dayyeh BK, et al. Per-oral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:1051-60.
- Stavropoulos SN, Modayil RJ, Friedel D, Savides T. The international per oral endoscopic myotomy survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience. *Surg Endosc* 2013;27:3322-38.
- Boeckstaens G, Zaninotto G. Achalasia and esophago-gastric junction outflow obstruction: focus on the subtypes. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24(Suppl 1):27-31.
- Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 2015;03:E195-201.
- Zaninotto G, Bennett C, Boeckstaens G, et al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus* 2018;31.
- NOSCAR POEM White Paper Committee, Stavropoulos SN, Desilets DJ, et al. Peroral endoscopic myotomy white paper summary. *Gastrointest Endosc* 2014;80:1-15.
- Schlottmann F, Luckett DJ, Fine J, et al. Laparoscopic Heller myotomy versus peroral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Sur* 2018;267:451-60.
- Kumbhari V, Khashab MAV. Peroral endoscopic myotomy. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:496-509.
- Pandolfino JE, de Ruigh A, Nicodème F, et al. Distensibility of the esophagogastric junction assessed with the functional lumen imaging probe (FLIP) in achalasia patients. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:496-501.
- Teitelbaum EN, Soper NJ, Pandolfino JE, et al. Esophagogastric junction distensibility measurements during Heller myotomy and POEM for achalasia predict postoperative symptomatic outcomes. *Surg Endosc* 2015;29:522-8.
- Tyberg A, Choi A, Gaidhane M, Kahaleh M. Transoral Incisionless fundoplication. *Endosc Intern Open* 2018;06:E549-52.
- Inoue H, Ueno A, Sharma A, et al. Per-oral endoscopic myotomy followed by endoscopic fundoplication: A novel procedure 'Poem+F'. *Gastrointest Endosc* 2018;87(Suppl):AB539-40.
- Dobashi A, Wu SW, Deters JL, et al. Endoscopic magnet placement into subadventitial tunnels for augmenting the lower esophageal sphincter using submucosal endoscopy: ex vivo and in vivo study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2019;89:422-8.
- Khashab MA, Saxena P, Kumbhari V, et al. Peroral endoscopic myotomy as a platform for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2014;79:136-9. R
- Malik Z, Kataria R, Modayil, et al. Gastric per oral endoscopic myotomy (G-POEM) for the treatment of refractory gastroparesis: Early experience. *Dig Dis Sci* 2018;63:2405-12.
- Khashab MA, Stein E, Clarke JO, et al. Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2013;78:764-8.
- Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc* 1991;5:20-3.
- Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005;37:635-45.
- Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc* 2005;62:202-8.
- Ji JS, Lee BI, Choi KY, et al. Diagnostic yield of tissue sampling using a bite-on-bite technique for incidental subepithelial lesions. *Korean J Intern Med* 2009;24:101-5.
- Buscaglia JM, Nagula S, Jayaraman V, et al. Diagnostic yield and safety of jumbo biopsy forceps in patients with subepithelial lesions of the upper and lower GI tract. *Gastrointest Endosc* 2012;75:1147-52.
- Wani S, Muthusamy VR, Komanduri S. EUS-guided tissue acquisition: an evidence-based approach (with videos). *Gastrointest Endosc* 2014;80:939-959 e7.
- Kim GH, Cho YK, Kim EY, et al; Korean EUS Study Group. Comparison of 22-gauge aspiration needle with 22-gauge biopsy needle in endoscopic ultrasonography-guided subepithelial tumor sampling. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:347-54.
- Standards of Practice Committee, Faulx AL, Kothari S, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1117-32.
- He Z, Sun C, Zheng Z, et al. Endoscopic submucosal dissection of large gastrointestinal stromal tumors in the esophagus and stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:262-7.
- Liu BR, Song JT. Submucosal tunneling endoscopic resection (STER) and other novel applications of submucosal tunneling in humans. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2016;26: 271-82.

34. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv68-78.
35. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018;16:536-63.
36. Du C, Linghu E2. Submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of gastrointestinal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer. J Gastrointest Surg 2017;21:2100-109.
37. Ngamruengphong S, Hanada Y, Brewer Gutierrez O, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection of a gigantic esophageal leiomyoma. Endoscopy 2017;49:E298-9.
38. Cai MY, Zhu BQ, Xu MD, et al. Submucosal tunnel endoscopic resection for extraluminal tumors: a novel endoscopic method for en bloc resection of predominant extraluminal growing subepithelial tumors or extra-gastrointestinal tumors. Gastrointest Endosc 2018;88:160-7.
39. Waternberg S, Landau O, Avrahami R. Zenker's diverticulum: reappraisal. Am J Gastroenterol 1996; 91:1494-8.
40. Ishaq S, Hassan C, Antonello A, et al. Flexible endoscopic treatment for Zenker's diverticulum: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2016;83:1076-89.e5.
41. Ishaq S, Sultan H, Siau K, et al. New and emerging techniques for endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: State-of-the-art review. Dig Endosc 2018;30:449-60.
42. Gan T, Yang JL, Zhu LL, et al. Endoscopic submucosal multi-tunnel dissection for circumferential superficial esophageal neoplastic lesions. Gastrointest Endosc 2016;84:143-6.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

İnandığı şeyi yapan insanın enerjisi asla tükenmez.