

Il management endoscopico delle perforazioni e fistole esofago-gastriche

■ Le perforazioni e i leakages esofago-gastrici sono eventi responsabili di elevata mortalità. Il management di questa complicanza è in rapporto all'eziologia, alla localizzazione anatomica, alla precocità diagnostica, a eventuali patologie associate e alle condizioni del paziente.

Giuseppinella Melita
Giuseppa Giacobbe
Pierluigi Consolo
Socrate Pallio
Andrea Tortora
Giuseppe Strangio
Carmelo Luigiano
Luigi Familiari

Unità Operativa di Endoscopia Digestiva
Azienda Policlinico Universitario
Dipartimento Clinico Sperimentale
di Medicina e Farmacologia
di Messina

Introduzione

In una recente review su 559 pazienti *Brinster* individua nel danno iatrogeno (59%) la causa più comune di perforazione esofagea; altre cause sono la sindrome di Boerhaave (15%), l'ingestione di corpi estranei (12%), i traumi (9%), le neoplasie (1%). Il rischio di perforazione esofagea dopo EGDS diagnostica è basso, pari allo 0,03%, è invece dell'1-10% dopo endoscopia terapeutica. Esso è dell'1-5% in caso di dilatazione esofagea in particolare, dopo quella pneumatica. Altre cause sono rappresentate dal posizionamento di protesi, dall'intubazione endotracheale e dalla sonda di Blakemore. La scleroterapia endoscopica provoca perforazioni nell'1-6% per necrosi infiammatoria transmurale (1,2). La mucosectomia esofagea causa perforazione nell'1,6% (3). Lesioni esofagee possono verificarsi per procedure chirurgiche a carico della colonna cervicale, pneumonectomia, vagotomia, funduplicatio, cardiocirurgia, o in corso di ecocardiografia trans-esofagea. Il leakage anastomotico è una delle maggiori complicanze dopo bypass gastrico, soprattutto con l'avvento della chirurgia bariatrica, incidendo dallo 0,8 al 5,6% (4,5).

La percentuale di complicanze dopo resezioni esofago-gastriche per neoplasie è maggiore, variando dal 4% al 17% ed è responsabile del 40% dei decessi postoperatori (6,7). L'incidenza di perforazioni dopo mucosectomia endoscopica gastrica è del 4% (8).

Da una revisione della letteratura emerge come i tassi di mortalità siano correlati all'eziologia della perforazione, alla sede, al timing diagnostico e terapeutico, a patologie associate; la mortalità complessiva è del 20-30% (9). La perforazione iatrogena è associata ad una mortalità che va dall'8,7% al 19%, mentre per altre cause varia dal 7% al 36% (10,11). Le perforazioni dell'esofago cervicale, intratoracico e addominale hanno rispettivamente una mortalità del 6%(0-16%), del 27%(0-44%) e del 21%(0-43%) (11,12,13,14). Da 11 recenti serie su 390 pazienti con perforazione esofagea, la mortalità complessiva è del 14% quando il trattamento è eseguito entro le 24 h, del 27% se differito di 24 h (1-15).

I leakages e le deiscenze anastomotiche dopo resezione chirurgica gastroesofagea costituiscono una tra le maggiori cause di morbilità e mortalità. L'incidenza del leakage varia dal 5% al 30% in rapporto alla loca-

lizzazione e all'organo usato per la ricostruzione, con una mortalità di circa il 20 %. L'incidenza delle deiscenze vere e proprie è inferiore al 10%, con una mortalità tra il 50% e il 60%(16). Le fistole benigne esofago-respiratorie hanno un'incidenza del 50%. La loro insorgenza è correlata ad una prolungata ventilazione meccanica e a cause meno frequenti quali fattori iatrogeni, traumi, chirurgia esofago-tracheale, posizionamento di stent, infezione mediastinica e AIDS (17,18).

Il management

Generalità

I fattori determinanti per il trattamento delle perforazioni esofago-gastriche sono rappresentati dalla causa, dalla localizzazione, dalla severità della perforazione e dal timing diagnostico e terapeutico. Gli obiettivi sono finalizzati alla prevenzione della sepsi e a stabilire un adeguato supporto nutrizionale. Allo stato attuale non esistono trials controllati in cui sono comparati il trattamento conservativo, chirurgico ed endoscopico, pertanto non è univoca la codificazione di un trattamento ottimale. Tuttavia dall'analisi dei dati della letteratura emerge come l'approccio multidisciplinare sia fondamentale per la riduzione della morbilità e mortalità.

Il trattamento conservativo può essere applicato in casi selezionati con una mortalità riportata in letteratura pari al 22%(9). *Eroglu* ha adottato un trattamento conservativo nel 27,8% dei pazienti(10/36 pz.) con una mortalità del 20%(2/10 pz) (10).

Un selezionato gruppo di pazienti con perforazione contenuta nel mediastino, senza infarcimento pleurico, nè segni di sepsi o di ostruzione esofagea distale può essere trattato con buoni risultati con terapia antibiotica, adeguato supporto nutrizionale, posizionamento di sondino naso-gastrico e stretta sorveglianza clinica. Nonostante ciò, il 20% sviluppa una sepsi entro 24 ore e richiede una revisione chirurgica (13,1). Le opzioni chirurgiche prevedono la riparazione primaria del difetto, la resezione esofagea, il drenaggio, il drenaggio con T-Tube, l'esclusione e la diversione. La riparazione chirurgica necessita dell'anestesia generale, di estese dissezioni, con una significativa morbilità e mortalità. Inoltre le opzioni chirurgiche sono tecnicamente difficili per l'alterata anatomia, l'infiammazione cronica, la presenza di aderenze e sono correlate con un alto rischio operatorio (19). *Eroglu* riporta una mortalità dopo trattamento resettivo del 17%, dopo procedura di esclusione e diversione del 24%, con un incremento fino al 37% con il solo posizionamento di drenaggio.(10)

Trattamento endoscopico

L'approccio endoluminale nel trattamento dei leakages esofago-gastrici ha dei vantaggi rispetto alla chirurgia in quanto la chiusura endoscopica del difetto viene effettuata sotto visione diretta. Inoltre poiché la terapia endoscopica non richiede necessariamente l'anestesia generale, i rischi legati alla sedazione profonda sono ridimensionati.

La riparazione di un leakage esofageo si può ottenere con il posizionamento di endoclip o suture, drenaggio di raccolte mediastiniche, seguite dalla chiusura di fistole con tessuti adesivi, e con la diversione di contenuti luminali fuori dal sito del leakage mediante l'impianto di protesi.

Nonostante vi siano in letteratura soltanto dei case reports sulla terapia endoscopica dei leakages esofago-gastrici, un'attenta analisi ha reso manifesta la necessità di esplorare le potenziali applicazioni dell'approccio endoscopico.

La sutura endoscopica rappresenta una metodica miniminvasiva inizialmente utilizzata per il trattamento endoscopico della patologia da reflusso gastroesofageo. *Adler* in un case report descrive l'utilizzo della sutura endoscopica in associazione con la coagulazione con Heater probe nel trattamento di una fistola esofagea post-chirurgica, ottenendo la completa riparazione dopo due settimane (20).

Nel corso degli ultimi anni si è diffuso sempre più l'utilizzo di sostanze adesive per il trattamento di fistole e perforazioni esofago-gastriche alternativo alla chirurgia quando il trattamento conservativo fallisce. Le sostanze più utilizzate sono la colla di fibrina, il cianoacrilato ed il Surgisis. Diversi autori hanno riportato la loro personale esperienza sull'applicazione di colla di fibrina, così come l'iniezione di cianoacrilato e plug in collagene, nella chiusura delle perforazioni e fistole esofagee, fistole benigne tracheoesofagee e nei leakages anastomotici con un successo del 75-85%. Per un risultato ottimale è necessaria l'applicazione di colla ogni 48 ore fino a 6-8 sedute (21-29). Il successo delle sostanze adesive dipende dalle dimensioni della fistola, dalla presenza di infezione, di un'ostruzione distale al leak, da fistole neoplastiche, post-attiniche e da morbo di Crohn.

Il trattamento endoscopico delle fistole con colla di fibrina è efficace e solo pochi reports riportano complicanze maggiori quali reazioni anafilattiche (30). Inoltre, poiché una componente della colla di fibrina deriva dal plasma umano, vi è un rischio potenziale di trasmissione di agenti infettivi quali l'HIV e il virus dell'epatite. Tuttavia negli ultimi vent'anni non sono stati riportati casi d'infezione associati all'uso di colle di fibrina disponibili in commercio(31). *Pross* ha descritto

con successo la rapida chiusura di fistole di diametro compreso tra 8-10mm, in due pazienti, impiantando in corrispondenza del leakage, colla di fibrina e un plug di forma cilindrica rivestito da un rete di Vycril riassorbibile del diametro di 8 mm e della lunghezza di 16mm(21). *Truong* ha riportato risultati soddisfacenti in 7 su 9 pazienti con fistole postoperatorie di 1,5 cm di diametro trattati con l'utilizzo combinato di mesh in Vycril e colla di fibrina (32). L'applicazione di strisce di Surgisis, matrice acellulare derivante dalla sottomucosa porcina, che favorisce la proliferazione di tessuto sano mediante neoangiogenesi, è stata utilizzata nella chiusura di 12 su 17 fistole esofago-gastriche post chirurgia bariatrica (33). *Merrifield* ha effettuato un trattamento endoscopico combinato in tre pazienti con fistole dopo bypass gastrico con ansa alla Roux, con argon plasma coagulation, endoclips, colla di fibrina e posizionamento di protesi in poliflex ottenendo in tutti e tre i pazienti la riparazione della fistola in un tempo variabile da 4 a 6 settimane (19).

Il posizionamento di stents esofago-gastrici rappresenta una sicura ed efficace alternativa terapeutica alla chirurgia nel trattamento di fistole, perforazioni e stenosi. Le protesi metalliche rivestite autoespandibili (SEMS) e recentemente quelle rivestite espandibili in plastica (SEPS) vengono utilizzate sempre più di frequente; il loro successo è correlato al basso costo, alla possibilità di rimozione, anche se è stata descritta una maggiore incidenza di migrazione. *Ott e Radeck* riportano una migrazione delle SEPS rispettivamente del 37%(13/35 pz.) e del 20,5%(8/39 pz.) (34,35). Ciò potrebbe essere causato dal completo rivestimento dello stent con una membrana in silicone che impedisce l'ingrowth all'interno dello stent.

Nello studio di *Hunerbein* il trattamento protesico è stato effettuato in 9/19 pazienti con leakages anastomotici, con un successo dell'89% (8/9 pz.) ed un tempo medio di rimozione dello stent di 4 settimane. Questi pazienti, comparati con altri gruppi di trattamento hanno ripreso l'alimentazione più precocemente (11 vs 23 giorni) e hanno avuto un periodo di ospedalizzazione più breve (35 vs 57) (36). *Gelbmann* registra un successo del 78% (7/9 pz. con leakage) con una incidenza di migrazione del 33%(3/7 pz.). La rimozione dello stent è avvenuta dopo 19 settimane (37). *Ott*, riporta la riparazione primaria del difetto nel 91,6%(11/12 pz.) con migrazione nel 33% dei casi(4/12) (34). *Schubert* riporta la chiusura di leakages, con estensione della discesa variabile dal 20% al70% della circonferenza anastomotica, in 11 su 12 pazienti dopo rimozione dello stent a 4 settimane (mediana 2-8 settimane), con migrazione nel 16,6 % dei casi (2/12 pz); in un paziente con leakage si è resa necessaria la ripara-

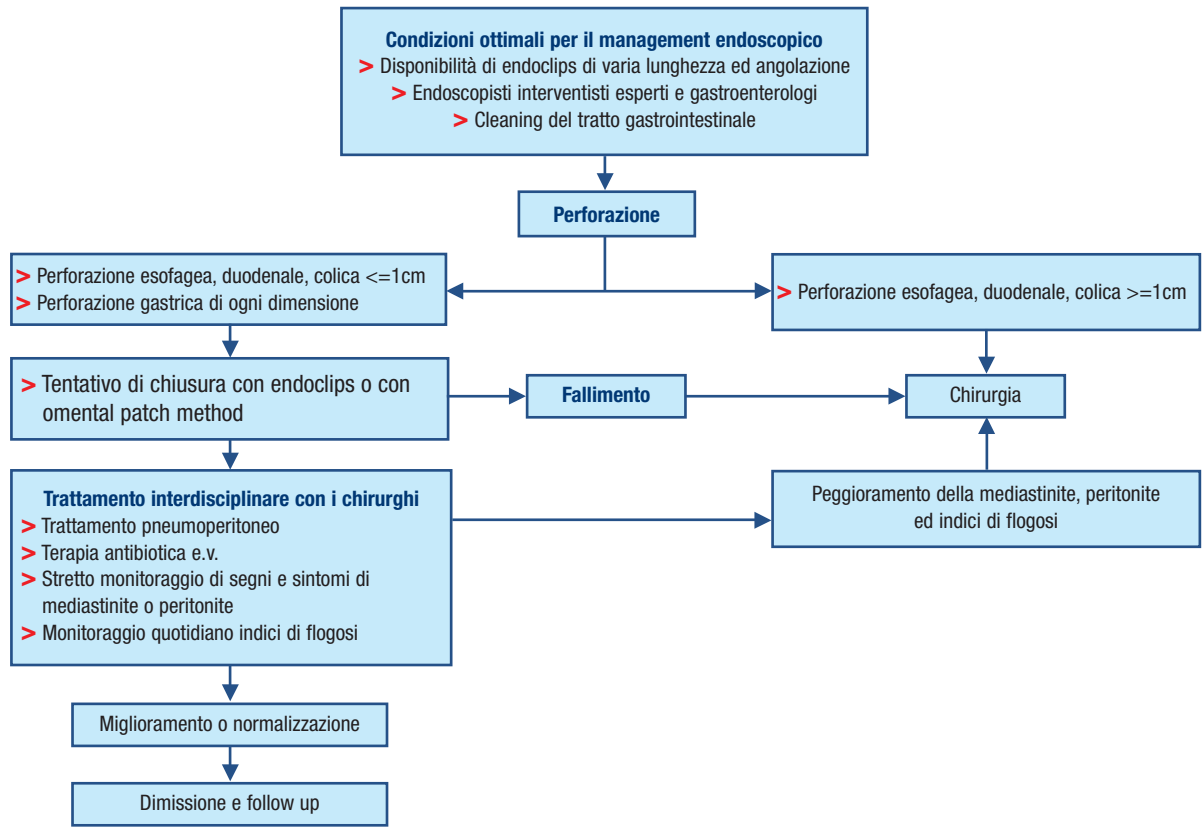
zione con posizionamento di endoclip dopo rimozione dello stent (38). In uno studio di *Langer* 24 pazienti con leakages sono stati sottoposti a trattamento protesico; in solo 18 pazienti è stato possibile valutare la chiusura completa che si è ottenuta nel 89% dei casi (16/18 pz). In questa serie non è stata descritta dislocazione protesica entro 72 ore dal posizionamento. Tuttavia nel 37,5% dei casi (9/24) è stata osservata la migrazione tardiva (39).

L'applicazione di endoclips è efficace nella chiusura sia di perforazioni recenti che di fistole. Le endoclips sono state utilizzate con successo nel trattamento delle perforazioni da sindrome di *Boerhaave* (40), ingestione di spina di pesce (41), ingestione di corpi metallici appuntiti (42), empiema (43), dilatazione per stenosi esofagee (44), per acalasia (45), per stenosi anastomotiche esofagodigunali (46), e nella chiusura di leakages esofagei postoperatori (44, 47, 48, 49). Inoltre sono state utilizzate con successo nella chiusura di perforazioni endoscopiche immediatamente dopo il loro riscontro (40, 41, 45, 46) e nella chiusura di fistole croniche dopo fallimento del trattamento conservativo. Risultati soddisfacenti sono stati riportati in perforazioni di diametro variabile da pochi millimetri a 2 cm; in quest'ultimo caso è necessaria l'applicazione di più endoclips. La chiusura di perforazioni acute può avvenire entro una settimana o nel caso di fistole tardive o associate ad infiammazione periesofagea richiedere 2-3 settimane. Terapia di supporto, digiuno, nutrizione parenterale totale e antibioticoterapia devono essere effettuati durante questo periodo. Non sono state riportate in letteratura complicanze legate alla metodica. L'applicazione di endoclip può essere problematica nel caso di perforazioni esofagee a causa dell'approccio tangenziale del difetto di parete; ciò può essere ovviato con l'utilizzo di endoclip rotante (48,50).

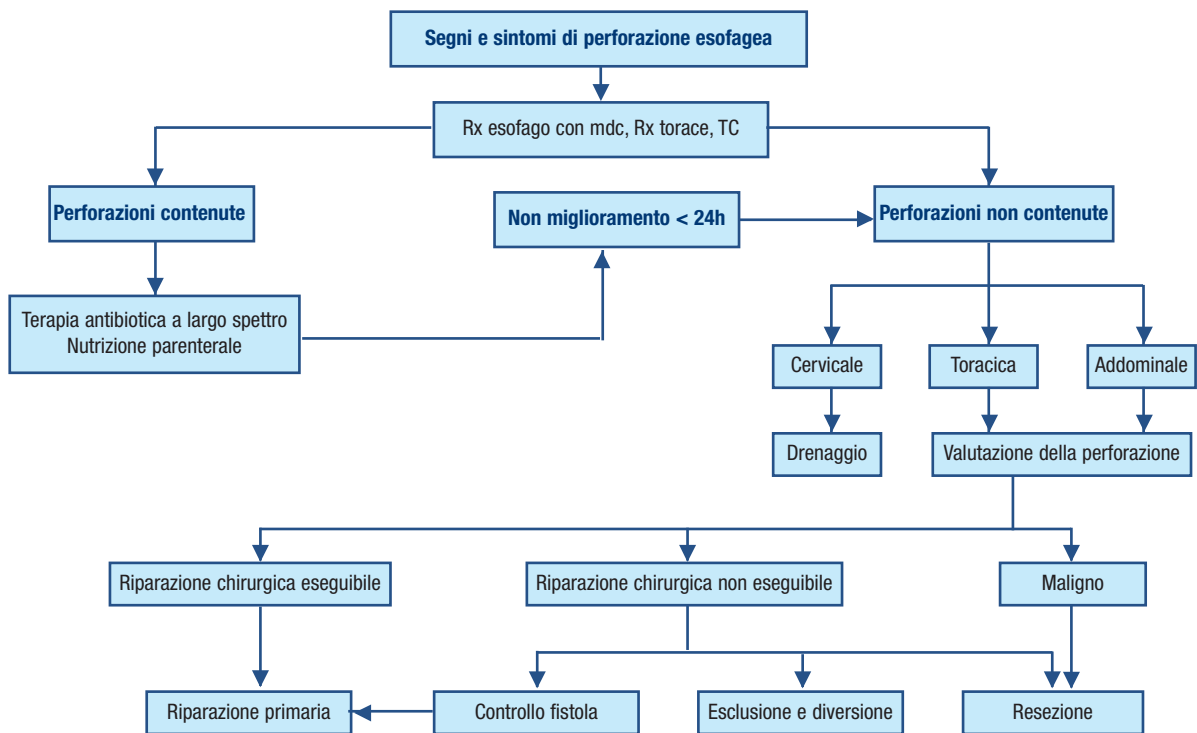
La mucosectomia endoscopica rappresenta una tecnica sicura, sempre più diffusa, soprattutto nel trattamento dell'early gastric cancer. Tuttavia, poiché il numero dei pazienti sottoposti a mucosectomia endoscopica è in aumento, il numero di complicanze quali la perforazione è destinato a salire. La perforazione è più frequente nella dissezione sottomucosa endoscopica (4%)(51) rispetto alla mucosectomia tradizionale (0,5%) (52). *Minami et al.* hanno descritto un efficace e sicuro trattamento endoscopico con endoclips, nelle perforazioni gastriche dopo mucosectomia, alternativo alla chirurgia. Gli autori riportano una perforazione gastrica in 121 su 2460 pazienti sottoposti a mucosectomia. Sono stati avviati alla terapia endoscopica 117 pazienti con un successo del 98,3% (115 pz.) e un favorevole decorso post procedura. *Minami* descrive "l'omental-patch method" utilizzato nei casi di perforazioni maggiori di 2 cm in cui il piccolo o il grande omento vengono suzionati nello stomaco e quindi fissati con l'applicazione di en-

fig. 1: algoritmo per il management delle perforazioni
 (Brinsten Am Thorac. Surg. 2004 e Sewald e Sohendra Gastrointest. Endosc. 2006)

Algoritmo per la gestione endoscopica delle perforazioni GI

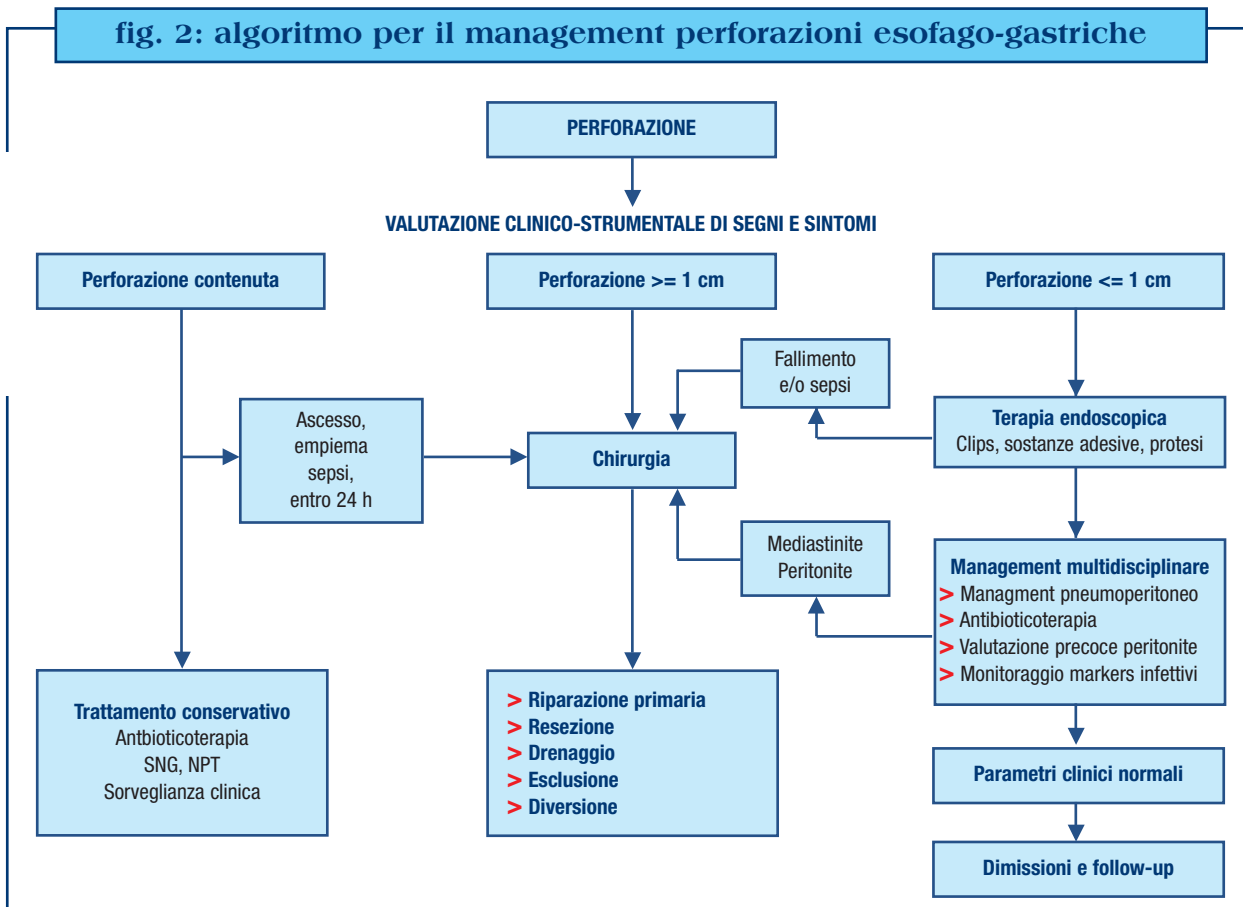


Algoritmo per la gestione delle perforazioni esofagee



Giuseppinella Melita et al > L'endoscopia nelle perforazioni e fistole esofago-gastriche

fig. 2: algoritmo per il management perforazioni esofago-gastriche



doclips attorno al difetto. I pazienti con perforazione dopo mucosectomia, trattati in maniera conservativa con apposizione di endoclips, hanno avuto un periodo di ospedalizzazione sovrapponibile a quelli sottoposti a mucosectomia endoscopica senza perforazione (8). Tuttavia la tecnica endoscopica descritta da *Minami* sembra possa applicarsi in casi limitati e solo a livello gastrico (53, 54). *Sumiyama et al.* hanno ideato un sistema di ancoraggio tissutale, sperimentato sui maiali, nel trattamento endoscopico di perforazioni iatrogene di calibro maggiore di 3 cm a livello gastrico allo scopo di ottenere una chiusura completa a tutto spessore (55). Negli ultimi anni si è assistito ad un interesse sempre più crescente verso la chirurgia trans-gastrica come un nuovo metodo di chirurgia mininvasiva endoscopica. Se il sistema sperimentale di ancoraggio sopra descritto permette una chiusura sicura della parete a tutto spessore, ciò potrebbe portare alla creazione intenzionale di un difetto di grosso calibro che favorisca il posizionamento di trocars e quindi la rimozione di organi dalla cavità peritoneale (N.O.T.E.S.) (56,57). *Seewald* e *Soehendra* hanno effettuato un'attenta analisi sul management endoscopico delle perforazioni gastrointestinali sottolineando come, nonostante siano stati fatti molti progressi in questo settore, siano necessari continui miglioramenti tecnologici della strumentazione e

dei materiali impiegati in endoscopia così come un continuo aggiornamento e training degli endoscopisti interventisti al fine di gestire in maniera conservativa la perforazione, considerandola non come una complicanza severa ma come una parte della procedura endoscopica. (58). A tal proposito *Brinster* e successivamente *Seewald* e *Soehendra* hanno delineato in un algoritmo i principali criteri sul management delle perforazioni endoscopiche al fine di stabilire un confine preciso tra il ruolo dell'endoscopia e quello della chirurgia (figura 1). Riportiamo infine, in maniera esemplificativa un nostro algoritmo (figura 2). Un possibile futuro per il trattamento endoscopico delle fistole è rappresentato dall'utilizzo di sostanze o stents biodegradabili, in virtù della loro peculiarità di non causare crescita anormale, cambiamenti morfologici o inibizione dell'attività metabolica, potrebbero favorire la neoangiogenesi e i processi di cicatrizzazione (59).

Corrispondenza

Luigi Familiari
 Unità Operativa di Endoscopia Digestiva
 Dipartimento Clinico Sperimentale
 di Medicina e Farmacologia
 Azienda Policlinico Universitario
 Via Consolare Valeria - 98124 Messina
 Tel. +39 090 2212294
 e-mail: familiari_endoscopia@libero.it

Bibliografia

1. Brinster CJ, Singhal S, Lee L. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1475-83.
2. Raju GS, Thompson C, Zwischenberger JB. Emerging endoscopic options in the management of esophageal leak (video). *Gastrontests Endosc* 2005;62:278-286.
3. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J. Endoscopic clip application for closure of esophageal perforation caused by EMR. *Gastrointest Endosc* 2004;60:636-639.
4. Higda KD, Boone KB, Ho T. Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1,040 patients-What have we learned? *Obes Surg* 2000;10:509-13.
5. Fernandez AZ, DeMaria EJ, Tichansky DS. Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedure: multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality. *Surg Endosc* 2004;18:193-7.
6. Lee Y, Fujita H, Yamana H. Factors affecting leakage following esophageal anastomosis. *Surg Today* 1994;24:24-29.
7. Sauvanet A, Baltar J, Le Mee J. Diagnosis and conservative management of intrathoracic leakage after oesophagectomy. *Br J Surg* 1998;85:1446-1449.
8. Minami S, Gotoda T, Ono H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;63:596-601.
9. Jones II WG, Ginsberg RJ. Esophageal perforation: a continuing challenge. *Ann Thorac Surg* 1992;53:534-43.
10. Eroglu A, Kurkcuoglu I, Karaoglanoglu N. Esophageal perforation: the importance of early diagnosis and primary repair. *Diseases of the esophagus* 2004;17:91-94.
11. Whyte RK, Morris DM. Diagnosis and management of esophageal perforation. *Am Surg* 1992;58:112-9.
12. Attar A, Hankins JR, Suter CM. Esophageal perforation: a therapeutic challenge. *Ann Thorac Surg* 1990;50:45-51.
13. Altorrijay A, Kiss J, Voros A. Nonoperative management of esophageal perforations. Is it justified? *Ann Surg* 1997;225:415-21.
14. Shaffer HA Jr, Valenzuela G, Mittal RK. Esophageal perforation. A reassessment of the criteria for choosing medical or surgical therapy. *Arch Intern Med* 1992;152:757-61.
15. Wright CD, Mathisen DJ, Wain JC. Reinforced primary repair of thoracic esophageal perforation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:245-9.
16. Messman H, Schmidbauer W, Jackle J. Endoscopic and surgical management of leakage and mediastinitis after esophageal surgery. *Best Practice e Research Clinical Gastroenterol* .2004;18:809-827.
17. Chauhan SS, Long JD. Management of tracheoesophageal fistulas in adults. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:31-40.
18. Reed MF, Mathisen DJ. Tracheoesophageal fistula. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:271-89.
19. Merrifield BF, Lautz D, Thompson CC. Endoscopic repair of gastric leaks after Roux-en-Y gastric bypass: a less invasive approach. *Gastrointest Endosc* 2006;63:710-714.
20. Adler DG, McAfee M, Gostout CJ. Closure of an esophagopleural fistula by using fistula tract coagulation and an endoscopic suturing device. *Gastrointest Endosc* 2001;54:652-653.
21. Pross M, Manger T, Reinheckel T. Endoscopic treatment of clinically symptomatic leaks of thoracic esophageal anastomoses. *Gastrointest Endosc* 2000;51:73-76.
22. Huang C, Hess DT, Lichtenstein DR. Successful endoscopic management of postoperative GI fistula with fibrin glue injection: report of two cases. *Gastrointest Endosc* 2004;60:460-463.
23. Lee YC, Na HG, Suh JH. Three cases of fistulae arising from gastrointestinal tract treated with endoscopic injection of Histoacryl. *Endoscopy* 2001;33:184-6.
24. Solt J, Benko I, Papp Z. Endoscopic closure of esophagothoracocutaneous fistula with collagen plug and fibrin glue. *Endoscopy* 2001;33:556.
25. Fernandez LR, Richter A, Freudenberg S. Treatment of endoscopic esophageal perforation. *Surg Endosc* 1999;13:962-6.
26. Rabago LR, Ventosa N, Castro JL. Endoscopic treatment of postoperative fistulas resistant to conservative management using biological fibrin glue. *Endoscopy* 2002;34:632-8.
27. Harries K, Masoud A, Brown TH. Endoscopic placement of fibrin sealant as treatment for a long-standing Boerhaave's fistula. *Diseases of the Esophagus* 2004;17:348-350.
28. Hoelzer DJ, Luft JD. Successful long-term endoscopic closure of a recurrent tracheoesophageal fistula with fibrin glue in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;48:259-63.
29. Ogunmola N, Wyllie R, McDowell K. Endoscopic closure of esophagobronchial fistula with fibrin glue. *J Pediatr Gastroenterol and Nutrition*.2004;38:539-541.
30. Scheule AM, Beierlein W, Lorenz H. Repeated anaphylactic reactions to aprotinin in fibrin sealant. *Gastrointest Endosc* 1998;48:83-5.
31. Joch C. The safety of fibrin sealants. *Cardiovasc Surg* 2003;11(Suppl1):23-8.
32. Truong S, Bohm G, Klinge U. Results after endoscopic treatment of postoperative upper gastrointestinal fistulas and leaks using combined Vicryl plug and fibrin glue. *Surg Endosc* 2004;18:1105-1108.
33. Maluf-Filho F, Moura E, Sakai P. Endoscopic treatment of esophagogastric fistulae with an acellular matrix (abstract). *Gastrointest Endosc* 2004; 59:AB151.
34. Ott C, Ratiu E, Endlicher E. Self-expanding Poliflex plastic stents in esophageal disease: various indications, complications and outcomes. *Surg Endosc* 2006; pp1-7.
35. Radeck K, Gerken G, Treichel U. Impact of a self-expanding, plastic esophageal stent on various esophageal stenoses, fistulas, and leakages: a single-center experience in 39 patients. *Gastrointest Endosc* 2005;61:812-818.
36. Huhnerbein M, Stroszczyński C, Moesta KT. Treatment of thoracic anastomotic leaks after esophagectomy with self-expanding plastic stents. *Ann Surg* 2004;240:801-7.
37. Gelbmann CM, Ratiu NL, Rath HC. Use of self-expandable plastic stents for the treatment of esophageal perforations and symptomatic leaks. *Endoscopy* 2004;36:695-9.
38. Shubert D, Scheidbach H, Kuhn R. Endoscopic treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks by using silicone-covered, self-expanding polyester stents. *Gastrointest Endosc* 2005;61:891-896.
39. Langer FB, Wenzl E, Prager G. Management of postoperative esophageal leaks with the poliflex self-expanding covered plastic stent. *Ann Thoracic Surg* 2005;79:398-404.
40. Huristone DP. Successful endoscopic haemoclipping in Mallory-Weiss syndrome with concurrent closure of esophageal perforation: further prospective evaluation of the technique is required. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:866.
41. Shimamoto C, Hirata I, Umegaki E. Closure of an esophageal perforation due to fish bone ingestion by endoscopic clip application. *Gastrointest Endosc* 2000;51:736-9.
42. Abe N, Sugiyama M, Hashimoto Y. Endoscopic nasomediastinal drainage followed by clip application for treatment of delayed esophageal perforation with mediastinitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:646-8.
43. van Bodegraven A, Kuipers E, Bonekamp H. Esophagopleural fistula treated endoscopically with argon beam

- coagulation and clips. *Gastrointest Endosc* 1999;50:407-10.
44. Raymer GS, Sadana A, Campbell DB. Endoscopic clip applications an adjunct to closure of mature esophageal perforation with fistulae. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:44-50.
 45. Wewalka FW, Clodi PH, Haidinger D. Endoscopic clipping of esophageal perforation after pneumatic dilation for achalasia. *Endoscopy* 1995; 27:608-11.
 46. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G. Endoscopic clipping of perforation following pneumatic dilation of esophagojejunal anastomotic strictures. *Endoscopy* 2000;32:720-2.
 47. Rodella L, Laterza E, De Manzoni G. Endoscopic clipping of anastomotic leakages in esophagogastric surgery. *Endoscopy* 1998;30:453-6.
 48. Mizobuchi S, Kuge K, Maeda H. Endoscopic clip application for closure of an esophagomediastinal-tracheal fistula after surgery for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003;57:962-5.
 49. Murdock A, Moorehead RJ, Tham TCK. Closure of a benign bronchoesophageal fistula with endoscopic clips. *Gastrointest Endosc* 2005;62:635-8.
 50. Raju GS, Gajula L. Endoclips for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;59:267-279.
 51. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive cases. *Dig Endosc* 2005;17:54-8.
 52. Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer : review of the Japanese literature. *Gastrointest Endosc* 1998;48:550-5.
 53. Hashiba K, Carvalho AM, Diniz G Jr . Experimental Endoscopic repair of gastric perforations with an omental patch and clips. *Gastrointest Endosc* 2001;54:500-4.
 54. Tsunada S, Ogata S, Ohyama T. Endoscopic closure of perforations caused by EMR in the stomach by application of metallic clips. *Gastrointest Endosc* 2003;57:948-51.
 55. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E. Endoscopic full-thickness closure of large gastric perforations by use of tissue anchors. *Gastrointest Endosc* 2007;65:134-139.
 56. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004;60:114-7.
 57. Park PO, Bergstrom M, Ikeda K. Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecistectomy and cholecystogastric anastomosis (video) . *Gastrointest Endosc* 2005;61:601-6.
 58. **Seewald S, Soehendra N. Perforation: part and parcel of endoscopic resection? *Gastrointest Endosc* 2006;63:602-605.**
 59. van Minnen B, Leeuwen MB, Stegenda B. Short-term in vitro and in vivo biocompatibility of a biodegradable polyurethane foam based on 1,4-butanediisocyanate. *J Mater Sci Med* 2005;16:221-7.