

Michał Spychalski¹, Michał F. Kamiński^{2–4}

¹Ośrodek Endoskopii Zabiegowej, Wielospecjalistyczny Szpital Brzeziny

²Klinika Gastroenterologii Onkologicznej i Zakład Profilaktyki Nowotworów, Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

³Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁴Institute of Health and Society, University of Oslo, Oslo, Norwegia

Endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa — *evidence based medicine*

Endoscopic submucosal dissection — evidence based medicine

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono medyczne informacje praktyczne dotyczące procedury endoskopowej podśluzówkowej dyssekcji (ESD). Informacje te są oparte na publikacjach zgodnie z metodologią medycyny opartej na faktach. Opisany rodzaj procedury ESD wczesnych

raków cechuje się porównywalnymi z chirurgicznym wynikami odległymi, z jednoczesnym zachowaniem organu, lepszą jakością życia i mniejszym odsetkiem powikłań.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 1, 16–20

Słowa kluczowe: endoskopowa podśluzówkowa dyssekcja (ESD), medycyna oparta na faktach

ABSTRACT

The article provides medical, practical information concerning procedure called endoscopic submucosal dissection (ESD). Information is based on publications according to Evidence based Medicine. Described procedure in cases

of early cancers is characterized by similar results to surgical approach with simultaneous benefit of preservation of organ, better quality of life and lower complications rate.

Gastroenterologia Kliniczna 2019, tom 11, nr 1, 16–20

Key words: endoscopic submucosal dissection (ESD), evidence based medicine

NAZWA PROCEDURY I DOTYCHCZASOWY SPOSÓB KODOWANIA

Endoskopowa podśluzówkowa dyssekcja (ESD, *endoscopic submucosal dissection*). Dotychczasowe kodowanie w podziale na lokalizację w przewodzie pokarmowym:

- przełyk: F03 średnie i endoskopowe zabiegi przełyku,
- żołądek: F13 zabiegi lecznicze żołądka i dwunastnicy,
- jelito grube: F32 duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego.

OPIS PROCEDURY

Endoskopowa podśluzówkowa dyssekcja jest metodą endoskopowej resekcji

rozległych zmian przednowotworowych oraz wczesnych nowotworów przewodu pokarmowego z użyciem specjalnych noży, z intencją ich doszczętnego usunięcia w jednym fragmencie. Metoda pozwala na pełną kontrolę marginesów resekcji oraz dokładną ocenę histopatologiczną usuniętej zmiany i stanowi bezpieczną onkologicznie alternatywę dla operacji chirurgicznej w przypadkach zmian ograniczonych do błony śluzowej i płytkich warstw błony podśluzowej i spełniających ściśle określone kryteria histopatologiczne.

Endoskopowa podśluzówkowa dyssekcja przebiega w czterech głównych krokach. Najpierw starannie określa się granice zmiany z użyciem zaawansowanych technik obrazowania endoskopowego, a następnie znakuje się je końcówką specjalnego noża do ESD.

Adres do korespondencji:

Michał F. Kamiński
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5,
02–781 Warszawa
e-mail: kaminski.mf@gmail.com

Drugim krokiem jest uniesienie zmiany roztworem soli fizjologicznej lub gęstszym roztworem koloidalnym z dodatkiem barwnika (karmin indygo lub błękit metylenowy), za pomocą igły iniekcyjnej lub dedykowanego noża, w celu oddzielenia błony śluzowej i podśluzowej od mięśniówki właściwej. Trzecim krok stanowi dokonanie okrężnego nacięcia zmiany na zewnątrz od wykonanych wcześniej znaczników z użyciem noża do ESD. Ostatnim krokiem jest dyssekcja zmiany, czyli jej odcięcie krok po kroku za pomocą wspomnianego noża do ESD na granicy między błoną podśluzową a mięśniówką właściwą. Odciętą w ten sposób w jednym fragmencie zmianę odzyskuje się do badania histopatologicznego, które musi spełniać rygorystyczne wymogi jakościowe. W trakcie zabiegu może być konieczne zatrzymanie krwawienia lub zabezpieczenie uszkodzenia mięśniówki właściwej za pomocą odpowiednio specjalnych kleszczy hemostatycznych oraz klipsów endoskopowych.

WSKAZANIA

Ogólnym wskazaniem do leczenia metodą ESD jest rozpoznanie lub istotne podejrzenie wczesnego raka przelyku, żołądka lub jelita grubego. Ponadto wskazaniem do ESD jest leczenie zmian przedrakowych, których leczenie innymi technikami endoskopowymi jest bardzo trudne lub niemożliwe (nawroty po wcześniejszych próbach leczenia endoskopowego lub chirurgicznego, zmiany położone w obszarach z dużym włóknieniem w błonie podśluzowej tj. nieswoiste choroby zapalne jelit, przebyta radioterapia, sąsiedztwo zespoleń chirurgicznych) [1]. Szczegółowy opis podstawowych wskazań znajduje się poniżej.

Przelyk

A. Rak płaskonabłonkowy — każdy wczesny rak lub zmiana z dysplazją powinny być usunięte w jednym fragmencie, preferencyjnie metodą ESD. Prostsze metody resekcji endoskopowej, takie jak mukozektomia, można zastosować jedynie w przypadku zmian wielkości do 10 mm.

B. Rak gruczołowy w przelyku Barretta — wskazaniem do ESD jest podejrzenie naciekania błony podśluzowej oraz istotne włóknienie uniemożliwiające skuteczną mukozektomię. W pozostałych przypadkach zmian wczesnych podstawową metodą leczenia jest endoskopowa mukozektomia.

Żołądek

A. Każdy wczesny rak lub zmiana z dysplazją powinny być usunięte w jednym fragmencie, preferencyjnie metodą ESD. Prostsze metody resekcji endoskopowej, takie jak mukozektomia można zastosować jedynie w przypadku zmian wielkości do 10 mm.

Jelito grube

A. Okrężnica — wskazaniem do ESD jest duże ryzyko inwazji warstwy podśluzowej (podejrzenie w zaawansowanym obrazowaniu oraz zmiany z zapadnięciem [IIc w klasyfikacji paryskiej], zmiany płaskowyniosłe [IIa i IIb w klasyfikacji paryskiej] niegranulowane lub niehomogenne) oraz zmiany nawrotowe. W przypadku małego ryzyka inwazji błony podśluzowej mukozektomia jest techniką wystarczającą do leczenia większości zmian.

B. Odbytnica — wskazania podobne do tych dla okrężnicy, jednak ze względu na wyższe ryzyko inwazji warstwy podśluzowej w odbytnicy oraz złą alternatywę chirurgiczną wskazania do ESD mogą być rozszerzone o każdy polip odbytnicy, którego nie można usunąć w jednym fragmencie za pomocą mukozektomia (wielkość ponad 2 cm).

PRZECIWSKAZANIA

Przeciwwskazania do ESD są analogiczne jak w innych zabiegach endoskopowych, takich jak mukozektomia. Można je podzielić na dwie grupy — zależne od zmiany oraz od pacjenta. Głównym przeciwwskazaniem zależnym od zmiany jest podejrzenie lub potwierdzenie głębokiego naciekania raka

(naciek przekraczający błonę podśluzową) lub potwierdzenie rozsiewu choroby (powiększenie węzłów chłonnych, przerzuty odległe). Przeciwwskazania związane ze stanem ogólnym pacjenta to przede wszystkim istotne choroby współistniejące wpływające na zwiększone ryzyko procedury (np. zaburzenia krzepnięcia, ciężka niewydolność krążenia i inne). Zabieg ESD jest z reguły dłuższą procedurą niż mukozektomia. W przypadku pacjenta znacznie obciążonego powinno być to jednym z kryteriów wyboru metody resekcji endoskopowej.

MOŻLIWE POWIKŁANIA

Z techniką ESD związane są dwa główne powikłania — krwawienie i perforacja przewodu pokarmowego. Krwawienie śródzabiegowe definiuje się jako powikłanie jeśli prowadzi do przedwczesnego zakończenia zabiegu. Definicja krwawienia odroczonego to spadek hemoglobiny o minimum 2 g/dl lub konieczność dodatkowego leczenia endoskopowego/chirurgicznego. Perforację śródzabiegową definiuje się jako uszkodzenie całej warstwy mięśniowej właściwej. Perforację śródzabiegową w znakomitej większości przypadków można skutecznie leczyć endoskopowo. Warunkiem skutecznego leczenia perforacji jest wykonywanie ESD z użyciem insuflacji dwutlenku węgla

oraz biegłość w stosowaniu klipsów endoskopowych. Najcięższym powikłaniem ESD jest odroczone perforacja przewodu pokarmowego. Standardowy sposób leczenia tego powikłania stanowi interwencja chirurgiczna. Ryzyko krwawienia i perforacji zależy od lokalizacji i wielkości zmiany oraz doświadczenia operatora. W tabeli 1 podsumowano częstość występowania krwawienia i perforacji w opublikowanych metaanalizach badań obserwacyjnych.

WYNIKI WCZESNE I ODLEGŁE ESD

W tabeli 1 podsumowano wyniki wczesnego leczenia za pomocą ESD w opublikowanych metaanalizach badań obserwacyjnych. W jelicie grubym odsetek doszczętnych onkologicznie resekcji przekracza 80–85%, z odsetkiem perforacji na poziomie 4–5%, istotnego krwawienia 2–3% oraz wznowy około 1% i ostatecznie konieczności leczenia chirurgicznego z powodu powikłań na poziomie 1–3%. W żołądku odsetek doszczętnych onkologicznie resekcji przekracza 80–85%, z odsetkiem perforacji na poziomie 3–4%, istotnego krwawienia 3–9% oraz wznowy poniżej 1%. W przełyku odsetek doszczętnych onkologicznie resekcji jest zróżnicowany między badaniami 75–95%, z odsetkiem perforacji na poziomie 3–5%, istotnego krwawienia 2–3% oraz wznowy poniżej 0,5%.

Tabela 1. Wczesne wyniki leczenia za pomocą ESD w metaanalizach badań obserwacyjnych

Piśmiennictwo	Odsetek RO	Odsetek <i>en bloc</i>	Odsetek perforacji	Odsetek krwawień	Odsetek wznów	Konieczność chirurgii (%)**
Przełyk i połączenie przełykowo-żołądkowe						
Park i wsp. [11]	74,6	98,6	2,5	3,4	b.d.	b.d.
Wang i wsp. [12]	97,3	98,4	16,6		0,3	b.d.
Kim i wsp. [13]	89,4	95,1	5,0	2,1	b.d.	b.d.
Żołądek						
Facciorusso i wsp. [14]	82,1	90,1	4,3	9,4	0,6	b.d.
Lin [15]	90,3	93,0	1,2	3,0	b.d.	b.d.
Lian [16]	82,1	92,4	4,3	9,4	0,8	b.d.
Jelito grube						
Arezzo [17]	91,0	82,9	5,2	2,7	2,0	1,1
Nam [18]	89,9	79,6	4,9	1,9	0,7	3,0
Akintoye [19]	83,0	92,0	4,2	2,9	1,0	b.d.
Wang [20]	83,7	87,9	8,9*		0,9	b.d.

b.d. — brak danych; *łącznie krwawienie lub perforacja; **konieczność zabiegu chirurgicznego w wyniku powikłań

Wyniki odległe po ESD spełniających kryteria histopatologiczne doszczętnego leczenia onkologicznego są porównywalne do wyników leczenia chirurgicznego z odsetkami 5-letnich przeżyć swoistych dla nowotworów na poziomie 96% [2], 90–95% [3], 85–95% [4–7] odpowiednio dla raków zlokalizowanych w żołądku, jelicie grubym oraz przełyku. Istnieją doniesienia, że ogólne przeżycia w przypadku raka przełyku mogą być nawet wyższe dla ESD w porównaniu z leczeniem chirurgicznym, z uwagi na duże ryzyko okołoperacyjnego zgonu związane go z esofagektomią. Ponadto, jakość życia, zwłaszcza w okresie pooperacyjnym jest znacząco wyższa w przypadku pacjentów po ESD w porównaniu z zabiegami chirurgicznymi [8–10]

Podsumowując, z perspektywy leczenia onkologicznego zabiegi ESD wczesnych raków cechują się porównywalnymi do chirurgicznego wynikami odległymi, z zachowaniem organu, lepszą jakością życia i mniejszym odsetkiem powikłań.

POTRZEBNY SPRZĘT

Wykonanie zabiegu ESD wymaga użycia endoskopu wysokiej rozdzielczości z możliwością zaawansowanego obrazowania, insufflatora dwutlenku węgla zwiększającego bezpieczeństwo prowadzenia zabiegu oraz zespołu anestezyjologicznego w celu prowadzenia dożylniej sedacji. Z punktu widzenia akcesoriów konieczne jest posiadanie dedykowanego noża do ESD, igły oraz roztworu do podstrzykiwania zmiany (optymalnie gęsty roztwór koloidalny lub glicerol lub kwas hialuronowy wraz indygo-karminem lub błękitem metylenowym ± adrenalina), kleszczy hemostatycznych oraz klipsów hemostatycznych (ostatnie dwa potrzebne w części przypadków w celu zapobiegania lub leczenia powikłań). Konieczny jest również dostęp do eksperta w histopatologii przewodu pokarmowego oraz specjalne materiały do przygotowania materiału histopatologicznego do oceny (często dodatkowe barwienia, specjalne płytki do rozpięcia materiału). Średni czas trwania zabiegu (po uzyskaniu doświadczenia) to około 1,5 godz. [12].

ORIENTACYJNY KOSZT

Koszty związane z ESD wynoszą 7100–13 700 PLN i są istotnie niższe niż koszty wykonania alternatywnych mało inwazyjnych zabiegów resekcyjnych (przezziernicza mikrochirurgia endoskopowa [TEM, *transanal endoscopic microsurgery*]) [21] lub operacja laparoskopowa (27 900 do 36 500 PLN) [22, 23]. Potencjalny dodatkowy zysk finansowy związany z wykonaniem ESD wiąże się z niższymi kosztami pośrednimi wynikającymi z szybszego powrotu do codziennej aktywności.

Wewnętrzna kalkulacja kosztów tych procedur w polskich warunkach wskazuje, że orientacyjny koszt zabiegu w jelicie grubym powinien wynosić co najmniej 8000 PLN, natomiast w przełyku oraz żołądku co najmniej 10 000 PLN. Ośrodki realizujące te zabiegi powinny posiadać odpowiednie doświadczenie i certyfikaty towarzystw naukowych.

PROPONOWANE NAZWA I MIEJSCE W KOSZYKU ŚWIADCZEŃ

Nazwa — endoskopowa podśluzówkowa dyssekcja (ESD).

Miejsce w koszyku świadczeń — grupa dużych zabiegów endoskopowych lub grupa endoskopowej podśluzówkowej dyssekcji.

Piśmiennictwo:

1. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47(9): 829–854, doi: [10.1055/s-0034-1392882](https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882), indexed in Pubmed: [26317585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26317585/).
2. Abdelfatah MM, Barakat M, Ahmad D, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(4): 418–424, doi: [10.1097/MEG.0000000000001352](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001352), indexed in Pubmed: [30694909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694909/).
3. Ikematsu H, Singh R, Yoda Y, et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology*. 2013; 144(3): 551–559, doi: [10.1053/j.gastro.2012.12.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.003), indexed in Pubmed: [23232297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232297/).
4. Berger A, Rahmi G, Perrod G, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection for superficial esop-

- hageal squamous cell carcinoma: a multicenter Western study. *Endoscopy*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1055/a-0732-5317](https://doi.org/10.1055/a-0732-5317), indexed in Pubmed: [30261535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261535/).
5. Zhang Y, Ding H, Chen T, et al. Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection vs Esophagectomy for T1 Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Real-World Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(1): 73–81.e3, doi: [10.1016/j.cgh.2018.04.038](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.038), indexed in Pubmed: [29704682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704682/).
 6. Plum PS, Hölscher AH, Pacheco Godoy K, et al. Prognosis of patients with superficial T1 esophageal cancer who underwent endoscopic resection before esophagectomy-A propensity score-matched comparison. *Surg Endosc*. 2018; 32(9): 3972–3980, doi: [10.1007/s00464-018-6139-7](https://doi.org/10.1007/s00464-018-6139-7), indexed in Pubmed: [29536160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536160/).
 7. Probst A, Aust D, Märkl B, et al. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015; 47(2): 113–121, doi: [10.1055/s-0034-1391086](https://doi.org/10.1055/s-0034-1391086), indexed in Pubmed: [25479563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479563/).
 8. Kim YI, Kim YAe, Kim CG, et al. Serial intermediate-term quality of life comparison after endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer patients. *Surg Endosc*. 2018; 32(4): 2114–2122, doi: [10.1007/s00464-017-5909-y](https://doi.org/10.1007/s00464-017-5909-y), indexed in Pubmed: [29067581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067581/).
 9. Nakamura F, Saito Y, Haruyama S, et al. Short-term Prospective Questionnaire Study of Early Postoperative Quality of Life After Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Dig Dis Sci*. 2017; 62(12): 3325–3335, doi: [10.1007/s10620-017-4787-4](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4787-4), indexed in Pubmed: [29043596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043596/).
 10. Libânio D, Braga V, Ferraz S, et al. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy*. 2019; 51(1): 30–39, doi: [10.1055/a-0628-6601](https://doi.org/10.1055/a-0628-6601), indexed in Pubmed: [29969807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969807/).
 11. Park CH, Kim EH, Kim HaY, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early stage esophagogastric junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2015; 47(1): 37–44, doi: [10.1016/j.dld.2014.10.011](https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.10.011), indexed in Pubmed: [25454708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454708/).
 12. Wang J, Ge J, Zhang XH, et al. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for the treatment of early esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(4): 1803–1806, indexed in Pubmed: [24641412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24641412/).
 13. Kim JS, Kim BW, Shin IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2014; 59(8): 1862–1869, doi: [10.1007/s10620-014-3098-2](https://doi.org/10.1007/s10620-014-3098-2), indexed in Pubmed: [24619279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619279/).
 14. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*. 2014; 6(11): 555–563, doi: [10.4253/wjge.v6.i11.555](https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i11.555), indexed in Pubmed: [25400870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25400870/).
 15. Lin Jp, Zhang Yp, Xue M, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 293, doi: [10.1186/s12957-015-0705-4](https://doi.org/10.1186/s12957-015-0705-4), indexed in Pubmed: [26438198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438198/).
 16. Lian J, Chen S, Zhang Y, et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(4): 763–770, doi: [10.1016/j.gie.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.06.014), indexed in Pubmed: [22884100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884100/).
 17. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017; 86(1): 74–86.e17, doi: [10.1016/j.gie.2017.02.024](https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.02.024), indexed in Pubmed: [28254526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254526/).
 18. Arezzo A, Passera R, Marchese N, et al. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions. *United European Gastroenterol J*. 2016; 4(1): 18–29, doi: [10.1177/2050640615585470](https://doi.org/10.1177/2050640615585470), indexed in Pubmed: [26966519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966519/).
 19. Akintoye E, Kumar N, Aihara H, et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016; 4: E1030-E1044.
 20. Wang J, Zhang XH, Ge J, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 7: 8282-8287.
 21. Nam MJ, Sohn DK, Hong CW, et al. Cost comparison between endoscopic submucosal dissection and transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal tumors. *Ann Surg Treat Res*. 2015; 89(4): 202–207, doi: [10.4174/ast.2015.89.4.202](https://doi.org/10.4174/ast.2015.89.4.202), indexed in Pubmed: [26448919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26448919/).
 22. Dahan M, Pauliat E, Liva-Yonnet S, et al. What is the cost of endoscopic submucosal dissection (ESD)? A medico-economic study. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7(1): 138–145, doi: [10.1177/2050640618810572](https://doi.org/10.1177/2050640618810572), indexed in Pubmed: [30788126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30788126/).
 23. Kim Y, Kim YW, Choi IlJu, et al. Cost comparison between surgical treatments and endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer in Korea. *Gut Liver*. 2015; 9(2): 174–180, doi: [10.5009/gnl13299](https://doi.org/10.5009/gnl13299), indexed in Pubmed: [25167804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25167804/).