

Il trattamento endoscopico con tecnica esposta delle lesioni sottomucose: eftr vs ster

Francesco AZZOLINI¹, Marco BISELLO², Alessandro MAGON², Giorgio COSTANTIN², Oscar BANZATO²

¹ UOC di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale San Raffaele, IRCCS Milano

² UOC di Chirurgia Generale 2°, Endoscopia Interventistica, Ospedale P. Milani Noventa Vicentina (VI)

The endoscopic treatment of subepithelial tumors (SETs) is not yet highly standardized in Western countries.

With the development of the tunneling technique in peroral endoscopic myotomy (POEM) and endoscopic closure techniques and tools, submucosal tunneling endoscopic resection (STER) and endoscopic full-thickness resection (EFTR) are emerging as therapeutic options for the treatment of these challenging lesions. In this article, we discuss possible and reasonable endoscopic therapeutic approaches in Western countries using the STER and EFTR techniques.

L'Endoscopia flessibile operativa nel tratto gastrointestinale dell'ultimo ventennio ha compiuto uno sviluppo molto importante aprendo delle possibilità prima difficilmente ipotizzabili. Questo è avvenuto in diversi ambiti operativi (patologia biliare, pancreatica, ecoendoscopia ecc.) ma anche pensando al trattamento endoscopico di lesioni a tutto spessore e quindi superando il limite, apparentemente impossibile, della "perforazione necessaria" dando origine alla NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) e alla POEM (PerOral Endoscopic Myotomy).

Il trattamento endoscopico delle lesioni subepiteliali (SELs) è sicuramente la patologia che più di tutte è stata oggetto di questo approccio.

Le SELs sono normalmente "incidentalomi" evidenziati nel tratto gastrointestinale durante esami endoscopici diagnostici. La storia naturale e l'appropriateo trattamento di queste lesioni non sono ancora sufficientemente definiti e sono diversificati a seconda del loro tipo e dimensione.

Sostanzialmente vengono distinti in GISTs (Ga-

stroIntestinal Stromal Tumor) e GIMTs (GastroIntestinal Mesenchymal Tumor) come i NET, Schwannomi, tumori glomici, leiomiomi ecc.

Le attuali linee guida NCCN indicano l'asportazione endoscopica se sintomatici o con dimensioni superiori a 2 cm o con criteri di rischio elevato (istologia da biopsie profonde, EUS). Altrimenti l'indicazione è la sorveglianza stretta.

Ma perché asportarli endoscopicamente? Si tratta, fondamentalmente, di lesioni che possono avere una potenziale evoluzione maligna, comportando, quindi, controlli periodici con esami invasivi che spesso non determinano una diagnosi certa. Questo porta il paziente frequentemente alla rimozione della lesione stanco del follow up e della situazione di incertezza.

La chirurgia in caso di piccole lesioni potrebbe essere un overtreatment in quanto non è richiesta una dissezione linfonodale. Va inoltre considerata la difficoltà dei rischi del trattamento chirurgico in alcune sedi come l'esofago e la regione cardiaca o il retto.

Nel 2019 l'ASGE (1) classifica le tecniche endo-

scopiche di asportazione per differenziarle e quindi valutarne i risultati.

Le tecniche di EFTR (Endoscopic Full-Thickness Resection) si suddividono in ESPOSTE o NON ESPOSTE a seconda se durante l'exeresi della lesione sottomucosa vi sia una comunicazione diretta tra lume intestinale e spazio extraparietale o l'exeresi della lesione sia preceduta da un posizionamento di un device che permette l'accollamento sieroso-sieroso con successiva sezione della lesione (FTRD Full-Thickness Resection Device). Queste tecniche presentano device, modalità di esecuzione e risultati diversi.

Le tecniche EFTR non esposte sono concettualmente simili a resezioni chirurgiche a cuneo di tumori gastrici (wedge resection): la parete gastrica viene retratta determinando mediante device l'accollamento delle due superfici sierose. Viene creata una sorta di duplicazione intestinale e isolata la lesione che può quindi essere resecata con un'ansa (2). Per questa tecnica vengono usati dispositivi che integrano clip e ansa in un cappuccio montato sull'endoscopio (FTRD, Ovesco Endoscopy). Le dimensioni del cappuccio e della clip limitano l'uso della tecnica non esposta a lesioni piccole, che possono essere completamente aspirate nel cap, salvo il rischio di resezione incompleta e recidiva.

In questa trattazione ci occuperemo unicamente delle tecniche esposte che sono di due tipi:

1. resezione con tunneling sottomucoso: enucleazione della lesione mantenendo l'integrità della mucosa sovrastante la lesione;
2. resezione diretta (senza tunneling): asportazione della parete in toto che comprende la lesione sottomucosa.

● COSA FARE PRIMA DELLA RESEZIONE ENDOSCOPICA

La diagnosi delle lesioni sottomucose come abbiamo già sottolineato è spesso incidentale durante un esame endoscopico. La prima cosa da fare è quella di eseguire biopsie. La tecnica da scegliere è di ripetere morsi nello stesso punto in modo da penetrare la lesione e ottenere materiale profondo (tecnica "bite on bite"). Se la lesione è piccola (< 2 cm) e non presenta alterazioni mucose di solito non è indicato procedere con l'iter diagnostico. Spesso però il fatto di avere una lesione non definita provoca una situazione di incertezza che porta medico e paziente a fare ulteriori accertamenti.

L'esame di II livello più significativo è senza dubbio l'ecoendoscopia.

Questa ci consente di definire lo strato di origine della lesione, caratteristica che comporterà la scelta di trattamento e la presenza di caratteristiche di rischio come la presenza di spazi cistici nei GIST. Lesioni della sottomucosa possono essere asportate con una ESD tradizionale senza provocare perforazione, mentre lesioni della muscolare, se asportate comporteranno una lesione della tonaca muscolare e spesso la perforazione del viscere. La FNA o biopsia in corso ecoendoscopia ha una elevata accuratezza di oltre il 90% quando associata ad indagini immunoistochimiche come il KIT o CD34 (3). Il target della terapia endoscopica sono, a nostro giudizio le lesioni minori di 3 cm. Lesioni maggiori di 3 cm andranno studiate anche mediante TC con contrasto e inviate a chirurgia (4).

● SUBMUCOSAL TUNNEL ENDOSCOPIC RESECTION (STER)

Questa tecnica viene chiamata anche Submucosal Tunneling Endoscopic Resection (STER). Si differenzia dalla resezione full thickness perché viene mantenuta l'integrità della mucosa sovrastante la lesione.

Consiste nell'incisione sottomucosa di accesso a circa 5 cm dalla lesione, nella creazione di un tunnel sottomucoso fino a raggiungere la lesione e disseccarla su tutti i lati liberandola dalla parete.

La lesione viene estratta dal tunnel sottomucoso. L'accesso viene chiuso con clips.

Se nella dissezione della parte profonda viene sezionata la muscolare la parte perforata è coperta da mucosa integra.

Strumentario necessario

È del tutto simile a quello utilizzato per la ESD e per la POEM:

- insufflatore di anidride carbonica
- CAP distale sullo strumento
- soluzione da iniettare
- device per dissezione (es: Hook Knife, Dual Knife, IT-Knife 2, TT-Knife, Hybrid Knife ecc...).
- pinza per coagulazione vascolare

Di solito in questa tecnica è utile utilizzare una punta non isolata per la creazione del tunnel e

la dissezione della parte frontale e un Knife con punta in ceramica per dissecare la parte distale e la parte profonda del piano muscolare.

Tecnica

(Figura 1)

Per prima cosa la lesione deve essere chiaramente visibile endoscopicamente.

Si pratica un'incisione longitudinale di circa 2 cm per accedere allo spazio sottomucoso. In caso di lesioni voluminose può essere praticata un'incisione a T invertita in modo da facilitare l'estrazione della lesione. Si tunnelizza quindi la sottomucosa stando vicini al piano muscolare per evitare di trovarsi su un piano errato o sopra alla lesione. Una volta raggiunta inizia la dissezione della stessa, che deve essere cauta in modo da preservare la capsula per ottenere una radicalità oncologica.

Questa fase è particolarmente complessa sul versante distale, poco accessibile endoscopicamente. Lesioni nell'esofago distale e nel cardias sono più facili tramite un approccio con tunnelizzazione.

I limiti tecnici della STER sono i seguenti:

1. può essere eseguita sia in esofago che in stomaco, ma dove il viscere non presenta importanti curvature o dove non risulta molto mobile. Sedi dove è estremamente complesso praticarla

sono l'angulus, per la curvatura, e l'area vicino al fondo gastrico per la notevole mobilità dello stomaco,

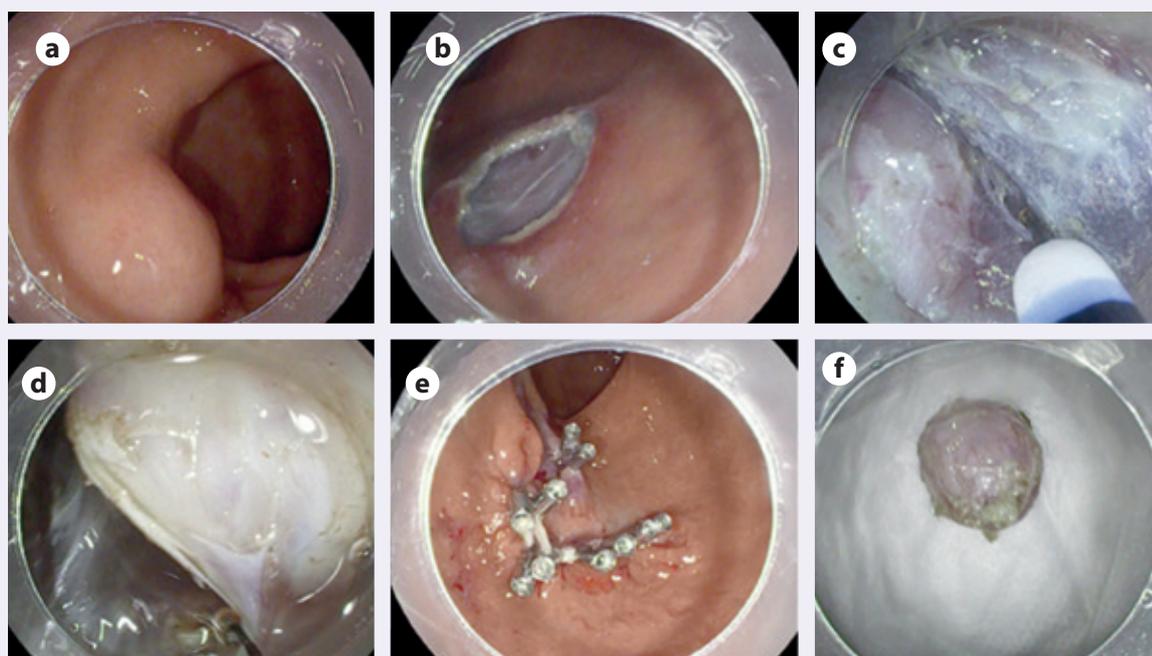
2. la dissezione è difficile nella parte distale della lesione perché è poco accessibile,
3. le dimensioni e la forma della lesione sono un fattore limitante sia per la necessità di dissecare a 360° la lesione sia per estrarre la lesione dal tunnel. Sono controindicazioni tecniche relative le dimensioni sopra ai 3,5 cm e la forma tortuosa e allungata.

● RESEZIONE FULL THICKNESS (EFTR)

Con il termine EFTR si intende l'asportazione a tutto spessore diretta della lesione identificata e la chiusura della breccia parietale prodotta (una sorta di "Wedge Resection").

Le diverse tecniche si differenziano nelle modalità di chiusura della parete gastrointestinale dove l'esperienza asiatica ha sviluppato la tecnica del CLIPS-AND-LOOP mentre in Europa e Stati Uniti si utilizza una sutura endoscopica in continua o a punti staccati (Overstich Apollo Endosurgery). In alcune esperienze sono state utilizzate suture con Over-The-Scope Clip (OVESCO En-

Figura 1 - SUBMUCOSAL TUNNEL ENDOSCOPIC RESECTION (STER) di GIST antrale



a. identificazione della lesione; b. creazione dell'accesso a T nella sottomucosa; c. e d. creazione del tunnel fino ad incontrare la lesione e dissezione della stessa nel piano sottomucoso e muscolare; e. chiusura con clips dell'accesso mucoso; f. lesione resecata «en bloc» con capsula preservata

doscopy). Durante la procedura può essere utilizzato un sistema di triangolazione della lesione per meglio visualizzare il piano di sezione rappresentato da un anello elastico posto in trazione da clip. Concettualmente può essere applicata in ogni tratto del tubo digerente raggiungibile endoscopicamente, ma vi sono delle problematiche tecniche che ne rendono difficile il suo utilizzo in determinate sedi. La tecnica è operatoria ed è normalmente eseguita con paziente intubato ed ambiente tipo sala operatoria.

Strumentario necessario

In aggiunta a quanto già indicato nella tecnica STER si utilizza:

- clips ed elastico di trazione;
- sistema di sutura Overstitch Apollo (per strumento mono o bi-canale) comprensivo di sistema di trazione Helix ed eventuale Overtube.

Tecnica

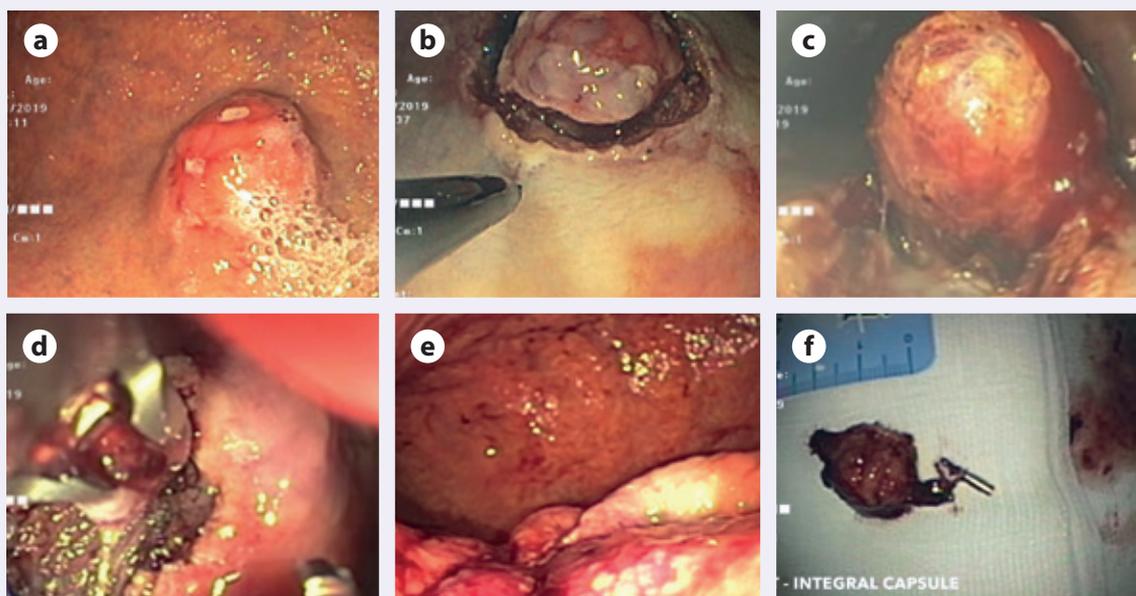
(Figura 2)

Anche con questa tecnica la lesione deve essere chiaramente visibile endoscopicamente. L'adeguato approccio con lo strumento ne rende sicura la tecnica pensando anche alla modalità di sutura della breccia prodotta.

Generalmente si pratica una sezione circolare della mucosa al margine della lesione su tessuto sano per non sezionare la capsula. Se le lesioni sono aderenti al piano muscolare si procede alla sezione del muscolo ed eventualmente della sierosa per una asportazione "en bloc". Nel momento della perforazione può ridursi la visibilità per la difficile distensione dell'organo dato l'intrappolamento della CO₂ nel cavo peritoneale. Tale situazione viene risolta dal posizionamento di 1 o 2 aghi transparietali. Questo evento è normale per le asportazioni in sede gastrica mentre non si verifica quasi mai nel retto. Si utilizza generalmente uno gastroscopio operativo con lavaggio e si può posizionare il sistema di triangolazione (elastico-clips). Una volta proceduto alla sezione completa e al recupero della lesione si procede alla sutura con Overstitch Apollo. La chiusura, generalmente, prevede 2 o 3 suture continue a 4-6 passaggi avvicinando completamente a tutto spessore i margini della parete. In caso di difficile posizionamento della parete all'interno del sistema di sutura può essere necessario l'utilizzo del sistema di trazione (Helix) posto nel secondo canale operatore. La tecnica loop-and-clips prevede invece, la chiusura della breccia posizionando un loop solidarizzato con clips alla parete gastrica poi chiuso. I limiti tecnici, attualmente evidenziati, sono i seguenti:

1. il difficile approccio alle lesioni in esofago per

Figura 2 - ENDOSCOPIC FULL THICKNESS RESECTION with SUTURE (EFTR) di GIST corpo gastrico



a. identificazione della lesione; b. sezione mucosa circonferenziale della lesione; c. trazione della lesione e sezione a tutto spessore; d. sutura con overstitch; e. sutura completata; f. lesione resecata «en bloc» con capsula preservata ed elastico a trazione con clips

la scarsa manovrabilità dello strumento che spesso richiede un lavoro tangenziale alla lesione sia nell'exeresi che nella sutura;

2. la lunghezza dell'accessorio di sutura da montare su un gastroscopio (doppio canale o monocanale);
3. la difficile gestione di un eventuale PNX o del pneumoperitoneo;
4. il difficile accesso al fondo gastrico (angolazione strumento). L'approccio angolato al fondo gastrico può essere migliorato con la posizione supina del paziente che ne rende più semplice la visione (paziente in anestesia generale IOT).
5. le lesioni del colon sono di difficile approccio per la scarsa stabilità della parete colica (soprattutto con pneumoperitoneo) mentre le lesioni nello spazio sottoperitoneale del sigma retto appare molto più semplice. Le dimensioni e la forma della lesione sono un fattore limitante che spesso richiede approcci angolati o in retroversione. Sono controindicazioni tecniche relative le dimensioni maggiori di 3 cm nelle lesioni upper GI per il possibile impattamento in esofago nell'estrazione "en bloc" della lesione.

● RISULTATI

Le percentuali di resezione curativa sembrano alte, superiori al 90-95% sia in esofago che in stomaco, simili per entrambe le metodiche.

Le complicanze riportate sono relativamente frequenti (21,5%). Si tratta però quasi esclusivamente di complicanze "gas related" (pneumotorace, enfisema sottocutaneo, pneumomediastino, pneumoperitoneo) e "inflammation related" (versamento pleurico e versamento addominale) gestite in maniera conservativa.

La frequenza di resezione "en bloc" è oltre il 90% (5).

Per la EFTR con sutura (tecniche p-EPSS, Overstitch) due review hanno cercato di quantificare l'efficacia terapeutica (10,11) con l'analisi di 15 lavori pubblicati con oltre 750 casi. La resezione curativa è stata del 98,8% con un rischio di conversione chirurgica dello 0,8%. Le complicanze maggiori sono state del 1,6%. Le dimensioni della lesione è stato in media di 2,2 cm di diametro mentre il tempo di procedura poteva raggiungere i 360 minuti.

Un limite alle evidenze al momento disponibili è che gran parte degli studi riguardanti queste tecniche sono retrospettivi e sono stati condotti in oriente soprattutto in Cina. Questo potrebbe com-

portare un bias nella valutazione (6-8). Nel follow up non si evidenziano recidive anche se limitato e non supera i 36 mesi. I vantaggi della STER rispetto alla EFTR sono una maggior facilità di chiusura dell'accesso e che non richiede sistemi di sutura dedicati (5) ma appare più complessa la visualizzazione della lesione e la tecnica di exeresi.

● CONCLUSIONI

Le evidenze circa l'asportazione delle lesioni sottomuose con STER e EFTR sono tuttora scarse. Le serie di dati presenti sono in gran parte retrospettivi e suggerirebbero che si tratta, per entrambe le tecniche di metodiche efficaci con un'alta frequenza di resezione radicale (R0 istologico) e una quota molto bassa di complicanze.

Entrambe le tecniche possono essere utilizzate per lesioni non più grandi di 3 cm in centri di riferimento dove c'è adeguata expertise su queste tecniche trattandosi comunque di tecniche operative complesse che richiedono esperienza sulle tecniche del terzo spazio. Possono essere proposte in alternativa ad un più invasivo approccio chirurgico.

Take home message

- Le lesioni sottoepiteliali (SELs) possono presentare una evolutività verso la malignità, comportano controlli periodici con esami invasivi e spesso si ha incertezza sulla diagnosi.
- La chirurgia è complessa in alcune sedi come l'esofago, la regione cardiaca, il fondo gastrico ed il retto e, in caso di piccole lesioni, potrebbe essere un overtreatment.
- Il target della terapia endoscopica potrebbe essere l'asportazione sono lesioni < 3 cm.
- Lesioni maggiori andranno stadiate anche mediante TC con contrasto e inviate a chirurgia.
- Le evidenze circa l'asportazione delle lesioni sottomuose con STER e EFTR sono tuttora scarse e sono necessarie ulteriori evidenze soprattutto di studi occidentali.
- Queste tecniche sono proponibili solo in centri di riferimento e possono essere praticate da operatori esperti di ESD, POEM e tecniche di sutura.

CORRISPONDENZA

FRANCESCO AZZOLINI

Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Ospedale San Raffaele IRCCS
Via Olgettina 60
20132 Milano
Tel. +39 02.26436964
Fax +39 02.26433491
E-mail: azzolini.francesco@gmail.com

MARCO BISELLO

Chirurgia Generale ed Endoscopia Operativa
Ospedale Milani, Noventa Vicentina (VI)
Via Capo di Sopra 1 - 36025 Noventa Vicentina (VI)
Tel. +39 04.44755696
Fax +39 04.44755807
E-mail: mbisello@tiscali.it
marco.bisello@aulss8.veneto.it

Bibliografia

1. ASGE Techonology Committee "ASGE guideline for endoscopic full-thickness resection and submucosal tunnel endoscopic resection" *Gastrointestinal Endoscopy* Vol 4, n°8:2019; 343-350.
2. BAUDER M, SCHMIDT A, CACA K. Non-exposure device assisted endoscopic full-thickness resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2016;26:297-312.
3. OKASHA HH, NAGUIB M, EL NADY M ET AL. Role of endoscopic ultrasound and endoscopic-ultrasound-guided fine-needle aspiration in endoscopic biopsy negative gastrointestinal lesions. *Endosc Ultrasound* 2017;6:156-161.
4. McDONNELL MJ, PUNNOOSE S, VISWANATH YKS ET AL. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): an insight into clinical practice with review of literature. *Gastroenterol.* 2017;8:19-25.
5. TAN Y, TANG X, GUO T, ET AL. Comparison between submucosal tunneling endoscopic resection and endoscopic full-thickness resection for gastric stromal tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2017;31:3376-82.
6. DEEPANSHU JAINA, AAKASH DESAIB, EJAZ MAHMOODA, Shashideep Singhal Submucosal tunneling endoscopic resection of upper gastrointestinal tract tumors arising from muscularis propria *Annals of Gastroenterology* 2017;30, 262-272.
7. DELLATORE P, BHAGAT V, KAHALEH M. Endoscopic full thickness resection versus submucosal tunneling endoscopic resection for removal of submucosal tumors: a review article. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun 17;4:45. doi: 10.21037.
8. XIAOCEN ZHANG, RANI MODAYIL, THERESA CRISCITELLI, STAVROS N. Stavropoulos Endoscopic resection for subepithelial lesions pure endoscopic full-thickness resection and submucosal tunneling endoscopic resection *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:39.
9. LI Q-L, CHEN W-F, ZHANG C, ET AL. Clinical impact of submucosal tunneling endoscopic resection for the treatment of gastric submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with video). *Surg Endosc* 2015;29(12):3640-6.
10. GRANATA A., MARTINO A., ET AL. "Efficacy and safety of gastric exposed endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance: a systematic review". *Endoscopy International Open* 2020; 08:E1173-E1182.
11. ZHANG XMODAYIL R ET AL. "Endoscopic resection for subepithelial lesions-pure endoscopic full-thickness resection and submucosal tunneling endoscopic resection" *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4-39.