

# Endoskopisk submukosadisesektion en effektiv och säker metod vid neoplasi i matstrupen

## RESULTAT OCH UPPFÖLJNINGSDATA FRÅN ETT REFERENSCENTRUM I SVERIGE

Endoskopisk resektion har etablerats som en effektiv, minimalinvasiv behandling av tidig gastrointestinal neoplasi. Dessa lesioner är begränsade till de ytliga skikten av gastrointestinalkanalens vägg och innebär låg risk för spridning av neoplasin till lymfkörtlar. Endoskopisk mukosaresektion är en relativt enkel resektionsteknik där en slynga används. För små lesioner är en bloc-resektion möjlig med endoskopisk mukosaresektion, men lesioner större än 2 cm kan endast resekeras i flera fragment. En sådan bit för bit-resektion är förknippad med lokalt återkommande sjukdom i upp till 30 procent av fallen [1], och den histopatologiska bedömningen av preparatet kan inte bli lika säker och komplett som vid en bloc-resektion [2]. En ny endoskopisk resektionsteknik, endoskopisk submukosadisesektion, som möjliggör en bloc-resektion av förändringar i gastrointestinalkanalen utvecklades för att lösa detta problem. I stället för en slynga

**Masami Omae**, specialistläkare, Department of Gastroenterology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan

**Magnus Konradsson**, specialistläkare

**Mats Lindblad**, docent, överläkare

**Francisco Baldaque-Silva**, med dr, överläkare; samtliga patientområde övre buk, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
 ● fbaldaquesilva@gmail.com

### HUVUDBUDSKAP

- Endoskopisk submukosadisesektion möjliggör en bloc-resektion av tidig gastrointestinal neoplasi som har låg risk för malignitet.
- Endoskopisk submukosadisesektion är en etablerad teknik för behandling av tidig neoplasi i ventrikel och tidig skivepitelneoplasi i matstrupen men har blandade resultat vid behandling av neoplasi vid Barretts esofagus.
- Hittills har få rapporter gällande endoskopisk submukosadisesektion i matstrupen publicerats i västvärlden och ingen från Skandinavien.
- Vår studie visar att endoskopisk submukosadisesektion är en säker och effektiv metod för behandling av tidig neoplasi i matstrupen.

används en särskild elektrokirurgisk kniv för stegvis submukosal dissektion. Denna teknik har utvecklats i Japan och dess användning har spridit sig och expanderat i väst [3, 4]. Numera är endoskopisk submukosadisesektion en etablerad effektiv behandlingsmodalitet för endoskopisk resektion av premaligna och tidiga maligna lesioner i matstrupe, magsäck, tjocktarm och ändtarm [5]. Jämfört med endoskopisk mukosaresektion är endoskopisk submukosadisesektion förenad med högre andel en bloc-resektioner och radikalt avlägsnade förändringar med en lägre frekvens av lokala återfall [5]. Eftersom hela förändringen tas bort i ett stycke ges bästa möjliga förutsättningar för patologen att fastställa korrekt lokalt invasionsdjup av tumören (T-stadium). Hittills har få rapporter gällande endoskopisk submukosadisesektion i matstrupen publicerats i västvärlden och ingen från Skandinavien.

Syftet med denna artikel är att för första gången från Skandinavien beskriva implementering och resultat av endoskopisk submukosadisesektion som behandling av neoplasi i matstrupen, inklusive tidig neoplasi i skivepitel och Barretts esofagus.

### ENDOSKOPISK BEDÖMNING

#### Tidig skivepitelneoplasi i matstrupen

**Högupplöst endoskopi.** Tidig skivepitelneoplasi kan vid en noggrann undersökning ses som ett litet rödaktigt och oregelbundet slemhinne-mönster eller subtila platta lesioner, men dessa förändringar kan vara svåra att upptäcka med konventionell endoskopi. Med hjälp av endoskop med hög upplösning och erfarna ögon upptäckts de flesta lesioner vid endoskopi [6]. Morfologin för alla synliga lesioner bör beskrivas med hjälp av Paris-klassifikationen [7]. Dessutom bör lesionens avstånd till tandraden samt läge i cirkumferensen (klockslag) registreras.

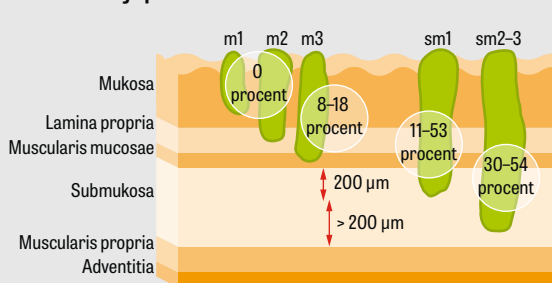
**Kromoendoskopi.** För att upptäcka tidig skivepitelneoplasi utförs vanligen en särskild sorts kromoendoskopi, »narrow band imaging«. Denna teknik utnyttjar färgfilter som förstärker slemhinneytans och kärlstrukturernas mönster. Tidig neoplasi i slemhinnan kan identifieras som bruna områden med skarpa intraepiteliala papillära kapillärslyngor. Vid Lugolfärgning framträder yttlig neoplasi (m1/m2, se Figur 1) som lugol-avstötande lesion med sin typiska rosa färg och det så kallade tatami-no-me-tecknet, som talar mot inväxt i submukosan. (Tecknet har fått sitt namn efter den traditionella japanska mattan tatami.) Ju mer invasiv lesionen blir, desto mer oregelbundet blir mönstret (Figur 2).

#### Tidig neoplasi vid Barretts esofagus

**Högupplöst endoskopi.** Vid neoplastisk Barretts esofagus bör endoskopisk utvärdering och rapportering standardiseras i enlighet med Prag-kriterierna (cirkumferent utbredning [C], maximal utbredning [M] av endoskopiskt synlig cylinderepitelslemhinna, se Figur 3a [8]). Synliga lesioner ska karakteriseras och beskrivas enligt Paris-klassifikationen [7] med angivande av avstånd till tandraden och läge i cirkumferensen (Figur 3).

**Kromoendoskopi.** Olika former av kromoendoskopi finns i bruk för att skilja mellan intestinal metaplasi,

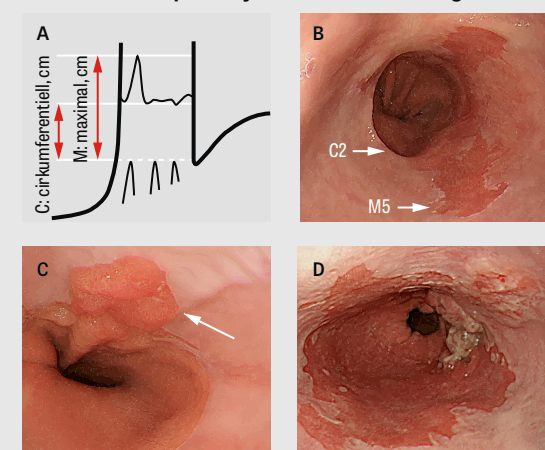
**FIGUR 1. Risk för lymfkörtelmetastasering utifrån invasionsdjup**



► Risk för lymfkörtelmetastasering vid skivepitelneoplas i matstrupen utifrån invasionsdjup:

m1-2 (intraepitelial eller når lamina propria): 0 procent  
 m3 (när eller invaderar muscularis mucosae): 8-18 procent  
 sm1 (submukosa, ≤ 200 μm): 11-53 procent  
 sm2-3 (submukosa, > 200 μm): 30-54 procent

**FIGUR 3. Endoskopiska fynd i Barretts esofagus**



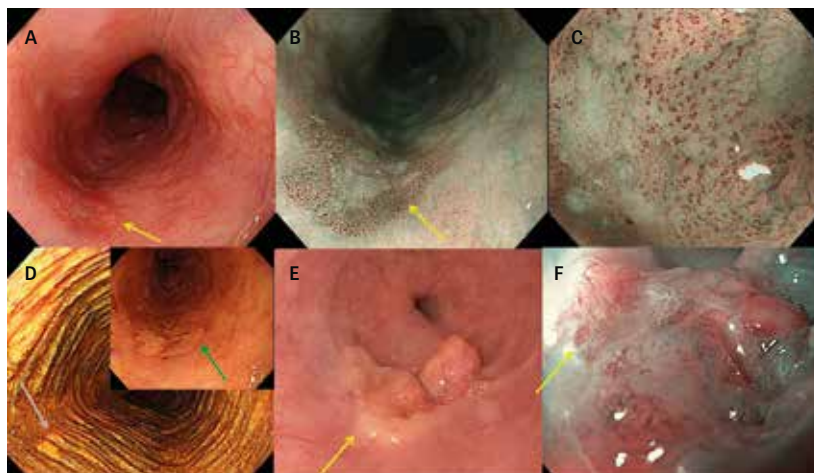
► A, B. Endoskopisk utvärdering i enlighet med Prag-kriterierna.  
 C. Med vitt ljus visas en yttlig rodnad förhöjd lesion (m2) med position motsvarande klockan 01, 37 cm från tandraden.  
 D. En invasiv lesion i vitt ljus.

höggradig dysplasi eller adenokarcinom, där metylenblått, ättiksyra, kristallviolett eller narrow band imaging utnyttjas. Alla synliga lesioner vid Barretts esofagus bör beskrivas och biopsieras. Biopsier ska även tas utan lesioner i varje kvadrant, varannan cm, enligt Seattle-protokollet [9].

## INDIKATIONER FÖR ENDOSKOPISK BEHANDLING

Tumörens T-stadium är direkt relaterat till risken för lymfkörtelmetastasering, som i sin tur är den viktigaste faktorn gällande prognos och vidarebehandling vid tidig neoplas [10].

Vid tidig skivepitelneoplas är risken för lymfkörtelmetastaser 0 procent för intraepiteliala lesioner (m1) samt lesioner som invaderar lamina propria (m2). Denna risk ökar till 8-18 procent för lesioner som invaderar lamina muscularis mucosae (m3), 11-53 procent för lesioner som invaderar submukosaskiktet till 200 μm eller mindre (sm1) och 30-54 procent för dju-



► **Figur 2.** Endoskopiska fynd vid skivepitelneoplas i matstrupen.

A. Med vitt ljus noterades en diskret rodnad flack lesion kl 07, 32 cm från tandraden.  
 B. Så kallad narrow band imaging av samma lesion visar ett brunaktigt område.  
 C. Endoskop med förstoring och narrow band imaging påvisar slingriga kärl.  
 D. Med Lugolfärgning visas en yttlig lesion (m1/m2) typisk rosa (grön pil) färgad yta och så kallade tatami-no-me-tecken (grå pil).  
 E. En invasiv lesion i vitt ljus.  
 F. Förstoring och narrow band imaging påvisar slingriga kärl.

pare lesioner (sm2) [5] (Figur 1). Enligt internationella riktlinjer [5] [11] utgör förekomsten av m1-2-neoplas en absolut indikation för endoskopisk behandling, eftersom kurativ resektion uppnås i nästan alla dessa fall. För m3-sm1-neoplas och lesioner som påverkar ≥ 3/4 av den luminala omkretsen är indikationen för endoskopisk resektion »relativ« på grund av låg, men inte försumbar, risk för lymfkörtelmetastasering. I sm2 eller djupare lesioner anses endoskopisk behandling inte vara botande och rekommenderas inte.

Vid neoplastisk Barretts esofagus rekommenderas endoskopisk behandling när lesionerna begränsas till slemhinnan eller yttlig submukosa (≤ 500 μm, sm1) och är väl eller måttligt differentierade utan lymfatisk eller vaskulär invasion [5, 12]. Dessa fall har en låg risk för lymfkörtelmetastasering (1,4 procent), och endoskopisk behandling anses vara botande.

## KOMPLIKATIONER

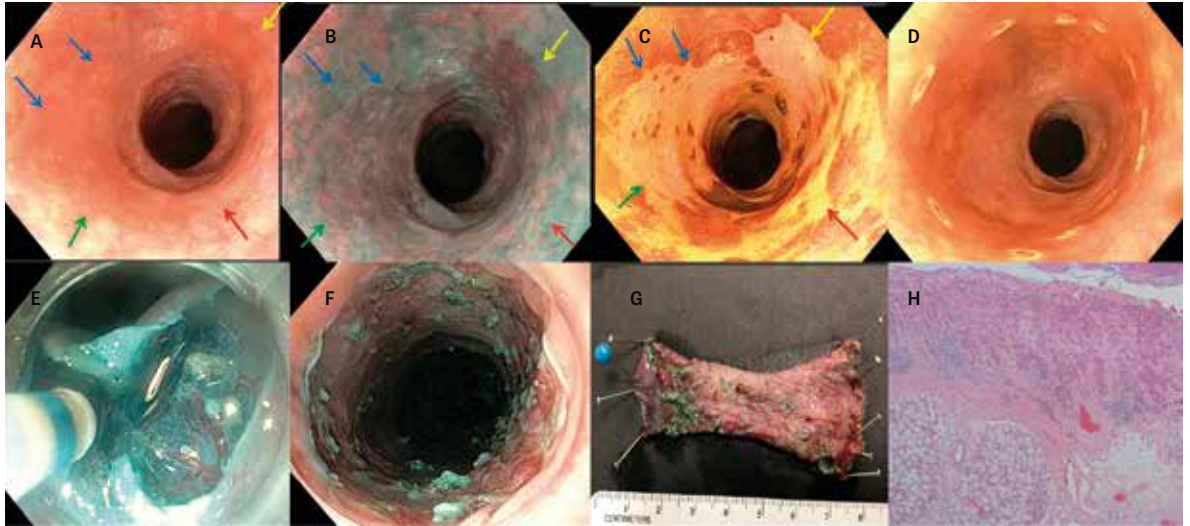
Komplikationer efter endoskopisk submukosadissektion i matstrupen inkluderar blödning, perforation och striktur, som kan förekomma i 0-5 procent, 0-10 procent respektive 0-17 procent av fallen [13]. Blödning under eller efter ingreppet behandlas vanligtvis endoskopiskt. Perforation under endoskopisk submukosadissektion kan oftast behandlas framgångsrikt med endoskopisk förslutning med endoskopiska clips eller stent. Dock kan fördröjd perforation efter endoskopisk submukosadissektion, vilket är sällsynt, kräva kirurgisk behandling. De vanligaste behandlingsalternativen vid esofagusstriktur är endoskopisk ballongvidgning, orala eller lokala steroider och stent [14].

## GENOMFÖRANDE I SVERIGE

En förutsättning för att utföra säker endoskopisk submukosadissektion är stor erfarenhet av diagnos-

**Figur 4.** Endoskopiska fynd och endoskopisk submukosadissektion vid skivepitelneoplas i matstrupe.

- A. Med vitt ljus noterades en rodnad och diskret flack lesion som omfattade hela cirkumferensen.
- B. Brunaktigt område påvisat med narrow band imaging.
- C. När Lugollösning sprejats över området blir lesionens utbredning och marginaler tydligare då den distinkta rosa färgen framträder.
- D. Endoskopisk submukosadissektion, första steget: markering av distal och proximal marginal.
- E. Andra steget: incision av distala marginalen och dissektion i submukosala skiktet, efter injektion.
- F. Fullbordad: tumören komplett borttagen med submukosal dissektion.
- G. Preparatet uppnålat på platta.
- H. Histopatologiska fynd: Denna tumör invaderade muscularis mucosae.



tisk och terapeutisk endoskopi. Lämpligt urval av patienter är också avgörande för ett gott resultat. Det är nödvändigt att behärska de specifika redskapen och de tekniker som används, till exempel högupplösande endoskopi, hemostas, applikation av clips och vävnadshantering. Internationella riktlinjer [5, 11] rekommenderar särskilda riktade kurser, träning i djurmodell samt upprättad kompetens inom endoskopisk submukosadissektion i magsäck och ändtarm innan man börjar använda metoden i matstrupen.

Karolinska universitetssjukhuset är referenscentrum för diagnos och handläggning av neoplas i matstrupen. Sedan 2011 behandlas på Karolinska universitetssjukhuset tidig skivepitelneoplas och Barretts esofagus i första hand med endoskopisk submukosadissektion, efter implementering av tekniken enligt ovanstående rekommendationer.

## METOD PÅ KAROLINSKA

Patienter som remitteras till Karolinska universitetssjukhuset för neoplas eller cancer i matstrupen vårdas i ett sammansatt patientflöde - en enda vårdkedja. Först diagnostiseras och klassificeras tidig skivepitelneoplas och Barretts esofagus enligt ovanstående riktlinjer. Beslut om endoskopisk submukosadissektion tas alltid först efter rekommendation från multidisciplinär terapikonferens och med patientens informerade samtycke. Patienten vårdas inlagd på kirurgisk vårdavdelning i samband med ingreppet och enligt standardiserade riktlinjer. Samtliga resektioner föredras sedan på särskild multidisciplinär terapikonferens med närvarande patolog.

## TEKNIK

Vid vår enhet utförs endoskopisk submukosadissektion i matstrupen av specialiserade endoskopister och alltid i full intubationsnarkos. För ingreppet används en endoskopisk kniv och övre gastrointestinalt endoskop. En standardgenerator används för elektrokirurgisk ström. När tumörens utbredning är fullständigt bedömd markeras utbredningen med små brännpunkter med en kniv (Figur 4A-D). Hyaluronsyra injiceras sedan i det submukosala skiktet för att lyf-

ta slemhinnan. En initial slemhinneincision görs med en kniv på den proximala eller distala sidan av tumören och därefter delas slemhinnan runt hela tumören (Figur 4E-F). Tumören avlägsnas sedan fullständigt genom submukosal dissektion (Figur 4G-H).

Vi presenterar här vår enhets tidiga resultat avseende effektivitet, säkerhet och utfall efter implementering av endoskopisk submukosadissektion i matstrupe. Det primära utfallsmåttet var graden av en bloc-resektion. Sekundära utfallsmått var graden av resektion, procedurens tidsåtgång och procedurrelaterade biverkningar. En bloc-resektion definieras som excision av förändringen i ett enda stycke. Kurativ resektion definieras som R0-resektion (fullständig) av en lågrisktumör [5, 11]. För att utvärdera vår inlärningskurva skapade vi ett kronologiskt index för tid (min)/resekerad storlek (mm) för alla ingrepp. Därutöver utvärderades andelen en bloc-, R0- och kurativa resektioner.

## RESULTAT

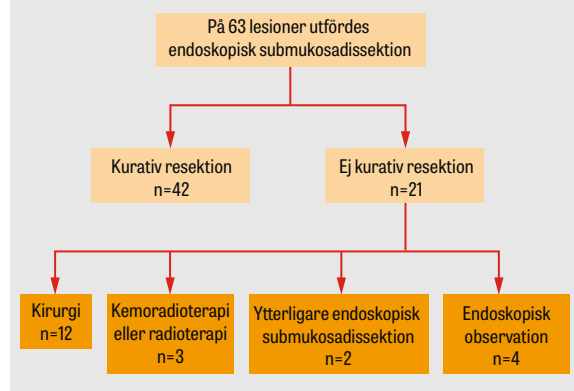
Totalt utfördes endoskopisk submukosadissektion på 63 neoplasier i matstrupen hos 53 patienter mellan juni 2011 och juni 2017 på Karolinska universitetssjukhuset. Patienterna hade en medelålder av 67 år (46-84), 16 (30 procent) var kvinnor och 37 (70 procent) män.

Den vanligaste lokalisationen för endoskopisk submukosadissektion var gastroesofageala övergången/distala esofagus (45/63; 71,4 procent) jämfört med mellersta eller övre delen av matstrupen (18/63; 28,6 procent). De flesta lesionerna bedömdes enligt Paris-klassificeringen som typ 0-IIa (32/63; 50,8 procent) och 0-IIb (17/63; 27,0 procent) eller 0-I (11/63; 17,4 procent). Av 63 fall var 54 Barretts esofagus (5 med lågradig dysplasi och 49 med höggradig dysplasi/adenokarcinom). Nio lesioner var tidig skivepitelneoplas. Den genomsnittliga storleken av resektaten var 49 mm (15-150 mm).

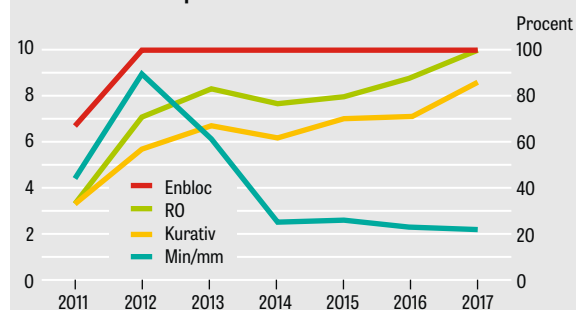
I alla fall utom ett (62/63; 98 procent) utfördes resektionerna en bloc. R0 och kurativa resektioner erhöles i 79 procent (50/63) respektive 67 procent (42/63). Den genomsnittliga procedurtiden var 120 minuter. En fördröjd perforation (1,6 procent) inträffade och behandlades framgångsrikt endoskopiskt med stent [15]. Det



**FIGUR 5. Behandlingsstrategier och resultat**



**FIGUR 6. Endoskopisk submukosadissektion 2011–2017**



► Resultat för endoskopisk submukosadissektion från 2011 till 2017. Andelen en bloc-, RO- och kurativa resektioner ökade gradvis, medan den tumörstorleksrelaterade tidsåtgången sjönk gradvis som en effekt av inlärningskurvan under perioden.

upptod 2 (3,2 procent) postoperativa blödningar som behandlades konservativt. Sex patienter (9,5 procent) utvecklade striktur i matstrupen; alla åtgärdades framgångsrikt endoskopiskt. Genomsnittlig (median) sjukhusvistelse var 3 dagar, och 30-dagarsmortalitet var 0 procent. Bakgrundsdata och utfall för endoskopisk submukosadissektion i matstrupen är sammanfattade i Tabell 1.

Av 42 fall med kurativ resektion (RO med försumbar risk för lymfkörtelmetastaser) var alla recidivfria vid uppföljning (medelvärde 22 månader, intervall 1-60 månader). Av 21 patienter där endoskopisk submukosadissektion inte bedömdes som kurativ genomgick 12 patienter kirurgisk resektion av esofagus, 3 patienter behandlades med kemoradioterapi eller strålbehandling, 2 patienter genomgick ytterligare endoskopisk submukosadissektion och 4 patienter planerades för endoskopiska kontroller. Figur 5 ger en översikt över kliniska resultat och uppföljningsdata för alla 63 behandlade neoplasier. Från 2011 till 2017 ökade andelen en bloc-, RO- och kurativa resektioner gradvis, medan den tumörstorleksrelaterade tidsåtgången gradvis sjönk som en effekt av inlärningskurvan (Figur 6).

## KONKLUSION

Endoskopisk submukosadissektion har etablerats på Karolinska universitetssjukhuset som ett värdefullt endoskopiskt terapeutiskt verktyg. Vi redovisar för

**TABELL 1. Bakgrundsdata och utfall för endoskopisk submukosadissektion i matstrupen vid Karolinska universitetssjukhuset.**

	n (procent)
Medelålder (år, intervall)	67 (46-84)
Kön män/kvinnor	37 (70)/16 (30)
● Lokalisation	
Gastroesofageala övergången/distala esofagus	45 (71,4)
Mellersta eller övre matstrupen	18 (28,6)
● Tumörmorfologi	
IIa	32 (50,8)
IIb	17 (27,0)
I	11 (17,4)
IIc	3 (4,8)
● Histologi	
Neoplastisk Barretts esofagus	54 (85,7)
Låggradig dysplasi	5
Höggradig dysplasi/adenokarcinom	49
Tidig skivepitelneoplas i matstrupen	9 (14,3)
Genomsnittlig storlek av resektatet (mm, intervall)	49 (15-150)
● Lumenomkrets av resektatet	
< 25 procent	4 (6,3)
25-50 procent	39 (61,9)
50-75 procent	15 (23,9)
>75 procent	5 (7,9)
En bloc-resektion	62 (98,4)
RO-resektion	50 (79,3)
Kurativ resektion	42 (66,7)
Genomsnittlig procedurtid (min, intervall)	120 (25-480)
● Komplikation	
Perforation	1 (1,6)
Blödning	2 (3,2)
Striktur	6 (9,5)
Genomsnittlig vårdtid	3 ± 5,2
30-dagarsmortalitet	0 (0)

första gången resultat och uppföljningsdata för genomförandet av denna teknik i Sverige. Våra resultat bekräftar att endoskopisk submukosadissektion är en effektiv och säker modalitet för behandling av neoplas i matstrupen. Denna teknik har utvecklats inom vår enhet som ett resultat av växande erfarenhet. Implementering av metoden inom övre gastrointestinalkanalen är möjlig i västvärlden, förutsatt tillräckligt hög volym av patientfall, lämplig träning, standardisering av förfarandet och omsorgsfull selektion av patientfall. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:E9HY*

## REFERENSER

- Horiki N, Omata F, Uemura M, et al. Risk for local recurrence of early gastric cancer treated with piecemeal endoscopic mucosal resection during a 10-year follow-up period. *Surg Endosc.* 2012;26(1):72-8.
- Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, et al. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(4):567-79.
- Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy.* 2010;42(10):853-8.
- Santos-Antunes J, Baldaque-Silva F, Marques M, et al. Real-life evaluation of the safety, efficacy and therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection in a Western tertiary centre. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(5):702-9.
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015;47(9):829-54.
- Lopes AB, Fagundes RB. Esophageal squamous cell carcinoma – precursor lesions and early diagnosis. *World J Gastrointest Endosc.* 2012;4(1):9-16.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1392-9.
- Reid BJ, Blount PL, Feng Z, et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3089-96.
- Gamboia AM, Kim S, Force SD, et al. Treatment allocation in patients with early-stage esophageal adenocarcinoma: prevalence and predictors of lymph node involvement. *Cancer.* 2016;122(14):2150-7.
- Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, 11th edition: part I. Esophagus. 2017;14(1):1-36.
- Ishihara R, Oyama T, Abe S, et al. Risk of metastasis in adenocarcinoma of the esophagus: a multicenter retrospective study in a Japanese population. *J Gastroenterol.* 2017;52(7):800-8.
- Isomoto H, Yamaguchi N, Minami H, et al. Management of complications associated with endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection for esophageal cancer. *Dig Endosc.* 2013;25(Suppl 1):29-38.
- Kawaguchi K, Kurumi H, Takeda Y, et al. Management of strictures after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Ann Transl Med.* 2017;5(8):184.
- Omae M, Konradsson M, Baldaque-Silva F. Delayed perforation after endoscopic submucosal dissection treated successfully by temporary stent placement. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(2):118-22.

## SUMMARY

### Esophageal endoscopic submucosal dissection for the treatment early esophageal neoplasia: results from a reference center in Scandinavia

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is an established and effective treatment modality for endoscopic resection of premalignant and early-stage malignant gastrointestinal lesions. Compared to endoscopic mucosal resection (EMR), ESD is generally associated with higher rates of en bloc, RO, and curative resections and lower rates of local recurrence. As in ESD the whole lesion is resected in one piece, it enables the best possible T-staging based on pathology assessment of the resected lesion. So far, there have been few reports of esophageal ESD in the West and none from Scandinavia. We aim to describe for the first time in Scandinavia, the implementation and results of ESD for the treatment of esophageal neoplasia, namely early esophageal squamous cell neoplasia (ESCN) and Barrett's esophageal neoplasia (BEN).