

# Disección endoscópica de la submucosa (DES). Un procedimiento superior a la mucosectomía para el tratamiento del cáncer gástrico temprano

## Endoscopic Submucosal Dissection. A more effective procedure compared to mucosectomy for the treatment of Early Gastric Cancer

Fabián Emura, MD,<sup>1</sup> Ichiro Oda, MD,<sup>2</sup> Hiroyuki Ono, MD.<sup>3</sup>

### RESUMEN

El desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas como la disección endoscópica de la submucosa (DES) ha revolucionado el manejo mínimamente invasivo del cáncer gástrico. A diferencia de la cirugía convencional, ahora es posible tratar con esta técnica y con baja morbimortalidad lesiones grandes y ulceradas.

La DES constituye un nuevo desarrollo que permite la disección bajo visión directa de la capa submucosa con el bisturí endoscópico (IT-knife). La mucosectomía es mínimamente invasiva y segura, pero insuficiente para el tratamiento de lesiones >15 mm. La evidencia sugiere que cuando estas lesiones son resecaadas con esta técnica, la resección tiene una alta probabilidad de ser en "pedazos" (piecemeal) debido a las limitaciones técnicas de la mucosectomía estándar.

En la serie más grande hasta ahora reportada, se trataron 1033 CGT por resección endoscópica en 945 pacientes usando el IT-Knife. La DES con el IT-Knife demostró mayor número de resecciones en bloque, de márgenes negativos y de resecciones curativas comparado con la mucosectomía estándar. La frecuencia total de resección en bloque fue del 98% (1008/1033) y la frecuencia total de lesiones con márgenes negativos fue 93% (957/1033).

A pesar de lo promisorio de esta nueva técnica, la frecuencia de complicaciones es más alta comparada con la técnica convencional pues necesita habilidad endoscópica de alto nivel y experiencia. En adición, los datos a largo plazo están siendo evaluados. Un minucioso análisis histopatológico con estrictos criterios de inclusión son determinantes para la reproducibilidad del éxito de la ESD en occidente.

### Palabras clave

Cáncer gástrico temprano, resección endoscópica de la submucosa, DES, IT-Knife, resección endoscópica de la mucosa, resección curativa.

### SUMMARY

The new development in endoscopic techniques like endoscopic submucosal dissection (ESD) has revolutionized the minimally invasive treatment of gastric cancer.

Different to conventional surgery, now it is possible treat large and ulcerative lesion with ESD and with low morbimortality.

ESD constitutes a new development that allows direct visualization and cutting of the submucosal layer using the IT-Knife.

Although mucosectomy is minimally invasive and safe, it is limited for the treatment of lesions >15 mm. Evidence suggests that if larger lesions are treated by this technique the resection will probably be a piecemeal resection due to limitations of standard mucosectomy.

The largest series has reported 1033 ESD using the IT-knife in 945 patients. The en-block resection rate was 98% (1008/1033) and the rate en-block resection and negative margins was 93% (957/1033). In spite of these promising results, the complications rate is higher than that of standard mucosectomy since ESD needs high levels of endoscopic skills and experience. In addition evaluation of long term results is still ongoing. A detailed histological analysis along with adherence to strict inclusion criteria are determinant for the reproducibility of success of DES in the west.

### KEY WORDS

Early gastric cancer, Endoscopic submucosal dissection, IT-Knife, mucosectomy, curative resection.

<sup>1</sup> Coordinador del Plan de Cooperación National Cancer Center, Japón & Colombia. Director Emura Center Latinoamérica. Endoscopia Digestiva Avanzada, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. E-mail: fabian@emuracenter.org

<sup>2</sup> Staff. División de Endoscopia. National Cancer Center. Tokyo, Japón  
<sup>3</sup> Director. División de Endoscopia. National Cancer Center. Shizuoka, Japón

Fecha recibido: 06-08-07 / Fecha aceptado: 04-09-07

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas técnicas endoscópicas como la disección endoscópica de la submucosa (DES) ha revolucionado el manejo mínimamente invasivo del cáncer gástrico. El cáncer gástrico temprano (CGT) es aquél confinado a la mucosa o submucosa con o sin compromiso de los ganglios linfáticos regionales (1). Su incidencia varía entre países y al parecer se debe al uso de cromosendoscopia y al análisis sistemático de las regiones gástricas durante la endoscopia de *screening*. Aunque en Japón el CGT ha alcanzado cifras hasta del 60% de todos los especímenes resecados en el National Cancer Center (2), su incidencia aún es muy baja en otros países con alta incidencia de la enfermedad (3, 4).

A diferencia de la cirugía convencional, ahora es posible tratar con esta técnica y con baja morbimortalidad lesiones grandes y ulceradas. Por otra parte, la resección en bloque ha sido propuesta como el "gold standard" de la resección endoscópica debido a que provee adecuada valoración histológica y al bajo riesgo de recurrencia local (5). La DES ha demostrado ser efectiva en el tratamiento con criterio oncológico de tumores grandes y aun ulcerados en un solo bloque (6, 7).

El propósito de este artículo es

- Revisar las correctas indicaciones del tratamiento endoscópico del CGT
- El equipo necesario y la técnica de la disección endoscópica de la submucosa (DES)
- La importancia del detallado análisis histopatológico
- Los resultados clínicos de mucosectomía vs. DES.

## INDICACIONES PARA RESECCIÓN ENDOSCÓPICA EN CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO

La posibilidad de tratamiento endoscópico con intención curativa en pacientes con CGT se inició con el estudio realizado en el National Cancer Center y el Instituto de Cáncer de Tokyo que definió las lesiones tumorales apropiadas para resección endoscópica

(8). Este estudio analizó retrospectivamente 5.265 pacientes con CGT a quienes se les realizó gastrectomía más disección de ganglios linfáticos con el objeto de determinar las variables clínico patológicas asociadas a metástasis en ganglios regionales. Ninguno de los 1.230 CGT bien diferenciados <30mm con o sin úlcera fueron asociados a metástasis (95%, IC, 0-0,3%). Ninguno de los 929 CGT sin úlcera fueron asociados a compromiso nodal (95%, IC, 0-0,4%). En adición, ninguno de los 145 CGT diferenciados <30mm sin compromiso linfático o venoso en los que la profundidad de la invasión era mucosa (m) o submucosa hasta 500 µm (Sm1) fueron asociados con metástasis (95%, IC, 0-0,25%).

En otro estudio, analizando solamente adenocarcinomas invadiendo hasta la capa submucosa (Sm) se demostró que en las lesiones <30mm bien diferenciadas, sin invasión linfovascular e invadiendo solamente hasta la porción superficial de la submucosa (Sm1) el riesgo de invasión a ganglios linfáticos regionales fue insignificante (95%, IC, 0-3,1%). Se concluye que, la linfadenectomía no es necesaria para lesiones tempranas que invadan la Sm1 y cumplan los criterios anteriores (9).

Las indicaciones actuales extendidas para resección endoscópica en CGT se describen en la tabla 1.

**Tabla 1.**

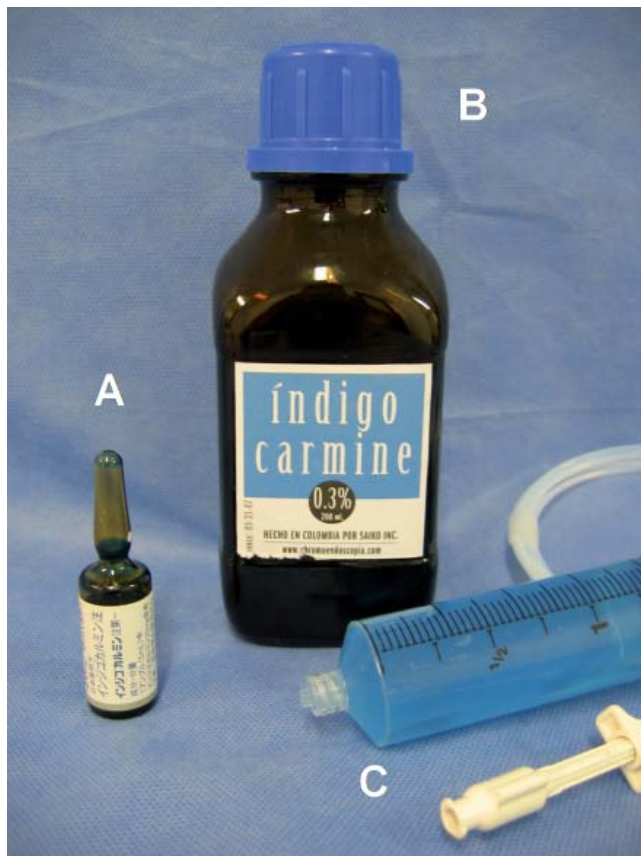
Indicaciones extendidas de resección endoscópica (RE) para cáncer gástrico temprano
1. Adenocarcinoma bien o moderadamente diferenciado
2. Cualquier tamaño sin ulceración
3. Diámetro <30 mm con ulceración
4. Invasión Sm1 <30 mm
5. Ausencia endoscópica de signos de invasión Sm2
Modificado de Oda (6).

## EQUIPO NECESARIO PARA RES

### Índigo carmine

La utilidad de la cromosendoscopia ha sido ampliamente reportada (10, 11). El azul de metileno ha sido relacionado con riesgo de daño al DNA por

lo cual su uso no es frecuente (12, 13). En Japón el colorante más usado antes y durante la RE es la tinción vital índigo carmine la cual no se absorbe y no es tóxica. Índigo carmine (0,2-0,3%) ha demostrado su utilidad en endoscopia al aumentar la detección de CGT, en facilitar la estimación endoscópica de la profundidad de la lesión y en determinar con precisión los bordes de la lesión facilitando la marcación peritumoral (*marking*) (14, 15). Durante la resección endoscópica, índigo carmine es usado como componente de la solución inyectada para “levantar” la submucosa permitiendo la adecuada observación y diferenciación con la capa muscular. La cantidad y concentración de índigo carmine necesaria depende de qué paso de la resección se realice (diagnóstico, marcación o disección) (figura 1).



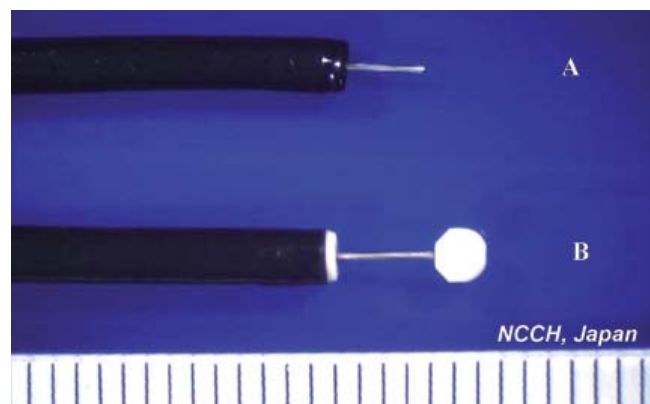
**Figura 1.** Diferentes presentaciones de índigo carmine. (A) Vía estéril (2%). (B) Solución de 200 ml (0,3%) para spray superficial (Chromoendoscopia®, Colombia). (C) Solución de Glicerol®+ índigo carmine para inyección en la submucosa.

## Soluciones para levantar la submucosa

La inyección en la submucosa es un paso fundamental en la DES. La SSN con epinefrina es la más tradicionalmente usada pero es limitada al no mantener una adecuada elevación en lesiones planas y grandes. Varios tipos de soluciones usadas en modelos experimentales han sido reportadas (16). Clínicamente, el glicerol (Chugai Pharmaceutical Co, Tokyo, Japón) ha demostrado ser más útil pues mantiene la submucosa “levantada” por más tiempo (17, 18).

## Electrobisturí endoscópico

El primer bisturí endoscópico para el tratamiento del CGT fue el IT-Knife (Olympus, Japón) el cual fue desarrollado por Hosokawa y Ono en 1995 (figura 2). Los primeros reportes en inglés de su utilidad clínica datan de 1999 (19) y desde entonces hemos obtenido muy buenos resultados con su uso (2). Actualmente el IT-knife es probablemente el bisturí endoscópico más usado en Japón pero su uso es limitado en occidente debido a no disponibilidad comercial. Posterior al IT-Knife, otros han sido reportados (20, 21). Todos son útiles en manos expertas y su escogencia está determinada por la experiencia y habilidad del cirujano.



**Figura 2.** Bisturí endoscópico. (A) Bisturí de punta convencional. (B) El IT-Knife desarrollado por Hosokawa y Ono consiste en una esfera de cerámica localizada en el extremo distal de un bisturí convencional con el fin de minimizar el riesgo de perforación (KD-1L; Olympus, Japón).

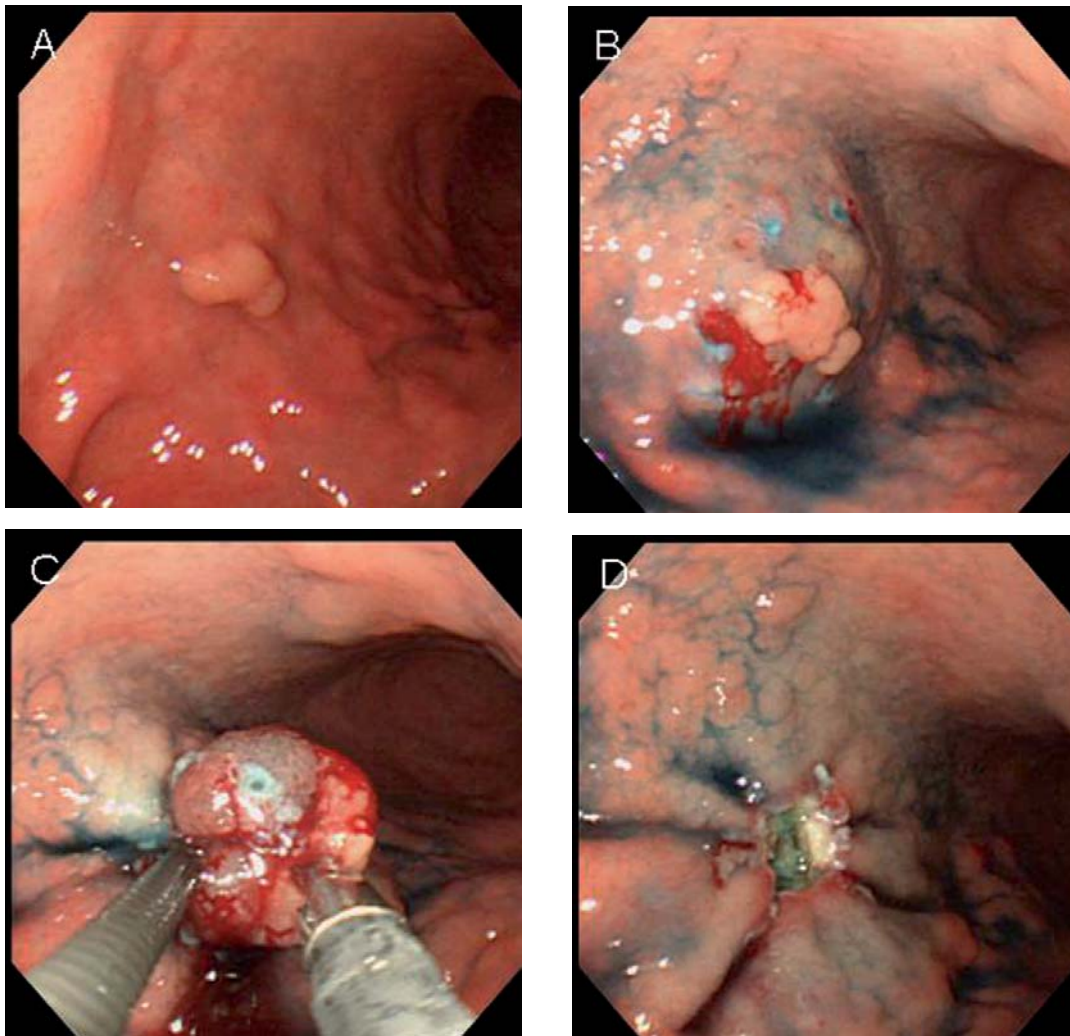
### Técnica de mucosectomía y de RES

Mucosectomía es una técnica endoscópica relativamente simple originalmente descrita por Tada (22). Aunque la mucosectomía gástrica puede hacerse con un endoscopio de un solo canal, la técnica estándar desarrollada en Japón utiliza un endoscopio de dos canales y dos operadores. Después de la marcación de la lesión e inyección en la submucosa, el asa de polipectomía y el fórceps son avanzados a través de los dos canales. Antes de hacer contacto con la lesión, el fórceps pasa por el asa entreabierto. Después de levantar la lesión con el fórceps, el asa de polipectomía es colocada suavemente alrededor de la lesión cuidando de que todos los puntos de marcación

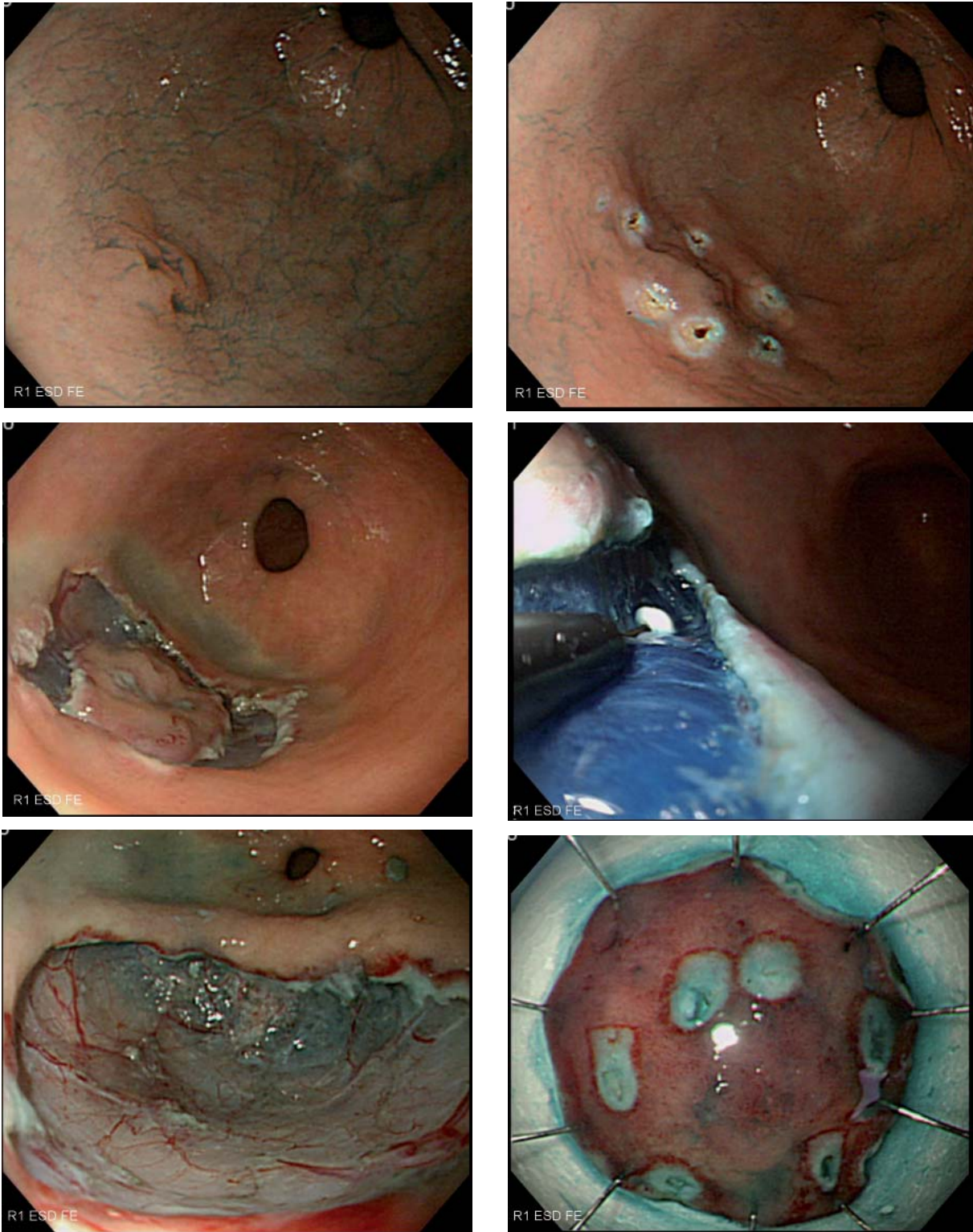
queden por dentro. Finalmente el asa es cerrada y la resección realizada (23, 24) (figura 3).

La DES constituye un nuevo desarrollo en la técnica endoscópica que permite la disección bajo visión directa de la capa submucosa con bisturí endoscópico. Esta técnica permite la resección en bloque de tumores grandes, no es necesariamente limitada por el tamaño de la lesión y podría reemplazar la cirugía convencional en el tratamiento de ciertos estadios del CGT.

La DES no es popular en occidente por tener una más alta incidencia de complicaciones (perforación y sangrado) comparado con la mucosectomía y por requerir experiencia y mayor habilidad endoscópica (25). La técnica de la RES se describe en la figura 4.



**Figura 3.** Método de *strip biopsy*. (A) Lesión superficial levantada tipo I en tercio medio, cara anterior. (B) Marcación e inyección en la submucosa con SSN. (C) Tracción y cierre del asa de polipectomía. (D) Área posresección.



**Figura 4.** Técnica de disección endoscópica de la submucosa (DES). (A) Lesión en el tercio distal entre la curva mayor y la cara anterior. Cromoendoscopia con índigo carmine 0,2% evidencia cáncer gástrico temprano tipo IIa de 12 mm de diámetro. (B) Marcación de la lesión con bisturí convencional. (C) Incisión circunferencial con el IT-Knife separando el tumor del tejido sano subyacente. (D) Resección de la submucosa usando el IT Knife. (E) El tumor es resecaado dejando expuesta la capa muscular propia. (F) Lesión resecaada evidencia adenocarcinoma bien diferenciado sin úlcera y bordes laterales negativos.

## ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

### Diferencia entre resección completa y curabilidad

Un adecuado y minucioso análisis histopatológico del espécimen es determinante para obtener el correcto diagnóstico de la lesión y conocer la efectividad del tratamiento endoscópico. Además, es necesario reportar en la historia clínica e informar al paciente si la resección realizada fue completa, incompleta o no evaluable por lo cual la definición de estos términos se describe a continuación:

*Resección completa:* cuando los bordes lateral y horizontal están libres de tumor. Se considera mínimo 1 mm de distancia entre el tumor y el margen sano. Esto corresponde aproximadamente a la longitud de 10 túbulos (26).

*Resección incompleta:* cuando células tumorales se observan comprometiendo cualquier margen de la lesión.

*No evaluable:* cuando el margen no puede ser examinado histológicamente debido al efecto de quemado por diatermia, a daño mecánico o por reconstrucción difícil secundaria a multifragmentación.

### Curabilidad de la resección

El criterio de curabilidad es diferente al de resección completa o incompleta, y está determinado por la presencia de factores histopatológicos relacionados con el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos regionales (grado de diferenciación tumoral, invasión linfovascular, profundidad de la invasión). De otra parte, es también necesario consignar en la historia clínica e informar al paciente si la resección endoscópica fue curativa o no y si existe la necesidad de tratamiento adicional (tabla 2).

### Resultados de mucosectomía vs. DES en cáncer gástrico temprano

La mucosectomía o resección endoscópica de la mucosa es mínimamente invasiva y segura, pero

insuficiente para el tratamiento de lesiones >15 mm. La evidencia sugiere que cuando estas lesiones son resecadas con esta técnica, la resección tiene una alta probabilidad de ser en “pedazos” (*piecemeal*) debido a las limitaciones técnicas de la mucosectomía estándar. Esto ha aumentado la recurrencia local (2). Por otro lado, la resección *piecemeal* hace difícil la estimación de la profundidad de la invasión tumoral por el patólogo dificultando la precisión del diagnóstico final (5).

**Tabla 2.**

<b>Criterios histopatológicos de curabilidad en resección endoscópica para cáncer gástrico temprano</b>
1. Carcinoma diferenciado
2. No invasión linfovascular
3. Carcinoma intramucoso de cualquier tamaño sin úlcera
4. Carcinoma intramucoso 30 mm con úlcera
5. Carcinoma submucoso superficial (Sm1) 30 mm

Modificado de Oda (6).

Según el estudio publicado por Ono (2) en el cual se realizaron tanto mucosectomías y RES en CGT, la tasa de resección endoscópica completa fue más baja cuando:

1. Se realizó mucosectomía (*strip biopsy*) en vez de RE-Sub
2. Lesiones > 20 mm
3. Lesiones localizadas en el tercio superior.

Además, este estudio demostró que la resección en bloque es preferible a la resección en “pedazos” (*piecemeal*) no solamente porque produce más resecciones completas sino también porque con esta última se dificulta la reconstrucción de la pieza en patología. Es probable que la recurrencia local también pueda ser atribuida a inapropiada valoración histológica de los múltiples fragmentos del espécimen.

En la serie más grande hasta ahora reportada realizada en el National Cancer Center de Tokyo se realizaron 1.033 DES por CGT en 945 pacientes

usando el IT-Knife (6). La frecuencia de resección en bloque fue del 98% (1008/1033). La frecuencia total de lesiones con márgenes negativos fue 93% (957/1033). En el análisis de subgrupos se encontró que esta frecuencia disminuyó a 86% (271/314) en lesiones grandes (21 mm) y en lesiones ulceradas, 89% (216/243). La frecuencia total de lesiones no evaluables fue 1,8% (19/1033). El tiempo promedio de cirugía fue 60 min (rango; 10-540 min).

En cuanto a curabilidad, la resección en bloque demostró ser superior a mucosectomía (84% vs. 60%). En adición la resección *piecemeal* produjo el mayor número de especímenes “no evaluables” (12%).

Estos resultados sugieren que la DES ofrece resultados de sobrevida comparables a la tradicional cirugía abierta mientras exista una estricta adherencia a los criterios de inclusión.

## COMPLICACIONES

Sangrado inmediato, sangrado retardado y perforación son las complicaciones más frecuentes de RES (2, 27). En el estudio de Oda, se evidenció sangrado inmediato en el 7%. Sangrado retardado fue visto en 6% y perforación en 4% de los casos. En todos estos casos, excepto uno, se realizó tratamiento endoscópico con éxito (6). En otra serie publicada por Ono (2), todos los sangrados fueron controlados endoscópicamente con electrocoagulación, *clipping* y solución de trombina roseada sobre la superficie de la lesión. Similar a otros reportes (27) en este estudio se presentaron 25 casos de perforación (5%) sin existir ninguna muerte asociada. Actualmente, perforación y sangrado son manejados satisfactoriamente con *clipping* endoscópico (28).

## REFERENCIAS

1. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-7.

2. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-9.
3. Castaño R, Escobar J, Villamizar J, Oliveros R, Muñoz A, Valvuela JV, et al. Carcinoma gástrico temprano: evaluación de una serie de 109 pacientes. *Rev Col de Cir* 1998; 13: 229-235.
4. Llorens P. Gastric Cancer in Chile. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 408-411.
5. Eguchi T, Gotoda T, Hamanaka H, Asuike N, Saito D. Is endoscopic one-piece mucosal resection essential for early gastric cancer? *Digest Endosc* 2003; 15: 113-67.
6. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito Y, Matsuda T, et al. Endoscopic submucosal resection for early gastric cancer: Technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Digest Endosc* 2005; 17: 54-57.
7. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 264-9.
8. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225.
9. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 444-9.
10. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, Fleischer D, Saito Y, Sano Y, et al. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 1036-41.
11. Oliveros R. Cromoendoscopia. Guía de manejo. *Rev Col de Gastroenterol* 1999; 14: 237-241.
12. Hardie LJ, Olliver JR, Wild CP, Dexter S, Sahay P. Chromoendoscopy with methylene blue and the risk of DNA damage. *Gastroenterology* 2003; 124: 880-8.
13. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's esophagus. *Lancet* 2003; 362: 373-4.
14. Sano Y, Saito Y, Fu K-I, Matsuda T, Uraoka T, Kobayashi N, Ito H, et al. Efficacy of magnifying chromoendoscopy for the differential diagnosis of colorectal lesions. *Digest Endosc* 2005; 17: 105-110.

15. Emura F, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T, Nakajima T, Hisatomo H, et al. Colorectal Cancer less than 10 mm. Should we look at small lesions during screening colonoscopy? *Gastrointest Endosc* 2006; 63: AB199.
16. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Enomoto S, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2004; 36: 579-83.
17. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61: 736-40.
18. Matsuda T, Fujii T, Emura F, Kozu T, Saito Y, Ikematsu H, et al. Complete closure of a large defect after EMR of a lateral spreading colorectal tumor when using a two-channel colonoscope. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 836-8.
19. Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped diathermic knife for rectal flat lesions. *Gastrointestinal Endosc* 1999; 50: 560-3.
20. Kodashima S, Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Omata M. Endoscopic submucosal dissection using flexknife. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 378-84.
21. Oyama T, Tomori A, Hotta K, Morita S, Kominato K, Tanaka M, et al. Endoscopic submucosal dissection of early esophageal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(7Suppl 1): S67-70.
22. Tada M, Shimada M, Murakami F. Development of the strip-off biopsy. *Gastroenterol Endosc* 1984; 26: 833-9.
23. Karita M, Tada M, Okita K. The successive strip biopsy partial resection technique for large early gastric and colon cancers. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 174-8.
24. Karita M, Tada M, Okita K, Kodama T. Endoscopic therapy for early colon cancer: the strip biopsy resection technique. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 128-132.
25. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 1-11.
26. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English ed. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
27. Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka 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.
28. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, Endo Y, Urugami N, Okawa N, et al. Hemo clipping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 37-41.