

lek. Artur Raiter

Autorska technika hybrydowej dyssekcji endoskopowej i szycia endoluminalnego w leczeniu guzów stromalnych żołądka.

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Anna Wiechowska-Kozłowska

Szpital Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Szczecinie,
Oddział Gastroenterologii

Regionalne Centrum Zdrowia w Lubinie, Oddział Chirurgii Ogólnej



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024

1. Słowa kluczowe / Key words

Guz stromalny, endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa, endoskopowe szycie endoluminalne, endoskopowa resekcja pełnościenna, technika hybrydowa resekcji
Gastrointestinal stromal tumor, endoscopic submucosal dissection, endoscopic endoluminal suturing, endoscopic full thickness resection, hybrid technique

2. Streszczenie

Guzy stromalne (GIST) są najczęstszymi zmianami / guzami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego, głównie zlokalizowanymi w żołądku. Endoskopowe techniki małoinwazyjne mogą skutecznie zastąpić klasyczną chirurgię w pewnym zakresie małych zmian GIST wąsko związanych z błoną mięśniową właściwą. ESD jest stosowana do resekcji małych zmian, głównie rosnących endoluminalnie. W niektórych przypadkach możliwość uzyskania resekcji R0 samym tylko ESD jest niemożliwa do osiągnięcia. Skuteczność ESD ogranicza wielkość guza, lokalizacja w ścianie żołądka oraz szerokość związania z błoną mięśniową właściwą. W takich przypadkach alternatywą może stać się endoskopowa resekcja pełnościenna (metoda hybrydowa łącząca ESD z endoluminalnym szyciem endoskopowym). W pracy oceniono skuteczność techniki hybrydowej i jej bezpieczeństwo, a także retrospektywnie porównano technikę ESD i technikę resekcji hybrydowej pod kątem bezpieczeństwa, skuteczności i ewentualnego nawrotu choroby. Porównano grupy pacjentów, u których wykonano jedynie ESD z grupą u której wykonano resekcję techniką hybrydową w leczeniu GIST typu II i III żołądka. Do badania porównawczego łącznie włączono 21 pacjentów w wieku 70 +/- 8 lat. Siedemnaście zmian leczono wyłącznie ESD, a cztery HT. Resekcję R0 uzyskano u wszystkich chorych leczonych HT (zmiany typu III) oraz u 53% leczonych ESD (P=0,08). W żadnej ze zmian typu III leczonych ESD nie została histopatologicznie potwierdzona resekcja R0. Resekcję R0 w ESD uzyskiwano jedynie dla mniejszych zmian niż te z resekcjami R1. Średnia wielkość zmian leczonych HT była większa niż leczonych ESD. HT może być nową metodą resekcji dużych i szeroko połączonych z MP zmian GIST w żołądku.

3. Summary

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal gastrointestinal tract tumors and are mainly located in the stomach. Endoscopic techniques are a less invasive modality for patients not eligible for surgery. ESD is mainly used for the removal of smaller GISTs, with intraluminal growth and a more superficial location. Thus, R0 resection capability in some cases may be not sufficient, limited by tumor size, location in the gastric wall, and its connection level with the muscularis propria. In such cases, an endoscopic full-thickness resection can become a new alternative. In this retrospective pilot study, I evaluated ESD and hybrid resection techniques in terms of safety, efficacy, and disease recurrence for selected types of gastric GISTs. A retrospective comparison was conducted in a group of patients who underwent ESD or a hybrid technique combining endoscopic resection with endoscopic suturing using the OverStitch system (HT) for type II or III gastric GISTs. A total of 21 patients aged 70 ± 8 years underwent endoscopic resection. Seventeen lesions were treated with ESD and four with the HT. R0 resection was achieved in all patients treated using HT (type III lesions) and in 53% of those treated with ESD (p = 0.08). None of the type III lesions treated with ESD were excised with R0. Lesions treated with R0 ESD resections were significantly smaller than those with R1 ESD resections. The mean lesion size treated with the HT was higher than ESD. HT may be a new resection modality for large gastric GISTs with high muscularis propria connection grades.

Spis treści

1. Słowa kluczowe.....	2
2. Streszczenie – wersja polska.....	2
3. Summary – English version.....	2
4. Objasnienia stosowanych skrótów.....	4
5. Nota informacyjna.....	5
6. Wstęp.....	7
- diagnostyka GIST.....	7
- klasyfikacja GIST.....	8
- leczenie GIST.....	9
- techniki minimalnie inwazyjne w leczeniu GIST.....	11
7. Cele pracy.....	13
8. Materiał i metody.....	14
- koncepcja metody autorskiej.....	16
9. Wyniki.....	17
10. Wnioski.....	22
11. Piśmiennictwo.....	23
12. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską oraz oświadczenia współautorów....	27

4. Objasnienia stosowanych skrótów

GIST – Gastrointestinal stromal tumors – guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego

AD – Autosomal Dominant - dziedziczenie autosomalne dominujące

TK – tomografia komputerowa

MRI – tomografia rezonansu magnetycznego

EUS – endoscopic ultrasound – endoskopowa ultrasonografia

EMR – L – endoscopic mucosal resection with ligation – endoskopowa mukozektomia z ligacją

ESD – endoscopic submucosal dissection – endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa

STER – submucosal tunnelling endoscopic resection

SEL – subepithelial lesion, dawniej SMT – submucosal tumour

EFTR – endoscopic full-thickness resection – endoskopowa resekcja pełnościenna

MP – muscularis propria – błona mięśniowa właściwa

HT – hybrid technique (ESD + OverStitch)

5. Nota informacyjna

Niniejsza rozprawa doktorska przygotowana została na podstawie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych zgodnie z Art. 13.2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z dnia 27 września 2017 r. poz. 1789

łączy IF prac cyklu 7,19 MEiN 255

- Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szełemej J, Wiechowska-Kozłowska A. **On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs-A Pilot Study**. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 16;57(6):625 **IF = 2,948 MEiN 40**
- Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, Szełemej J, Petriczko J, Wojciechowska K, Wiechowska-Kozłowska A. **Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD-a New Alternative?** J Clin Med. 2020 Jun 8;9(6):1776. **IF = 4,242 MEiN 140**
- Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A. **Metody endoskopowego leczenia guzów stromalnych żołądka**. Gastroenterologia Kliniczna 2020; 12(2):61-69 **MEiN 70**
- Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A. **Technika hybrydowej endoskopowej resekcji pełnościennej guza stromalnego żołądka – opis przypadku**. Gastroenterologia Praktyczna 2020; 3: **MEiN 5**

Wykaz pozostałych publikacji doktoranta:

1. Raiter A, Szełemej J, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Pawlak KM. The complex advanced endoscopic approach in the treatment of choledocholithiasis and empyema of gallbladder. Endoscopy. 2022 Feb;54(2):E55-E56. doi: 10.1055/a-1352-2468. Epub 2021 Mar 5.
2. Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Wiechowska-Kozłowska A. Endoscopic ultrasound-guided gastrojejunal anastomosis followed by retrograde colonoscope-assisted metal stenting of the bile duct. Endoscopy. 2021 Aug;53(8):E315-E316.
3. Raiter A, Szełemej J, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Pawlak KM. Simultaneous endoscopic ultrasound-guided treatment of intestinal and biliary obstruction due to massive lymphoma of the duodenal papilla. Endoscopy. 2022 Feb;54(2):E51-E52.
4. Rzyman W, Dziadziuszko R, Skokowski J, Wilimski R, Raiter A, Szymanowska A, Jassem J. The influence of blood transfusion on survival in operated non-small cell lung cancer patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Sep;126(3):755-60.

5. Raiter A, Paradowski L. Polipy pęcherzyka żółciowego Terapia 2012; 6(274):55-58
6. Raiter A. Endoskopowa rękawowa gastroplastyka Gastroenterologia Kliniczna 2019;11(1):39-42

łączy IF dorobku to 39,54 MEiN 762

3. Wstęp

Guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi zmianami podśluzówkowymi przewodu pokarmowego. Stanowią blisko 80 % tego typu zmian w przewodzie pokarmowym i średnio 0,3% (w zależności od źródła 0,1-3%) wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego (1, 2, 3).

Częstość ich występowania jest taka sama u obu płci i szacuje się ją na około 10-20 przypadków na milion (4,5). Wśród GIST, obok najczęściej występujących zmian sporadycznych, wyróżnia się też zmiany dziedziczne autosomalnie dominująco (6). Zarówno guzy sporadyczne, jak i dziedziczne AD są identyczne fenotypowo i molekularnie (7).

GIST w znaczącej mierze są zmianami bezobjawowymi, wykrywanymi przypadkowo w trakcie rutynowej endoskopii. Wśród najczęstszych objawów GIST występują krwawienie do światła przewodu pokarmowego, dyskomfort i dolegliwości bólowe jamy brzusznej. Wraz ze wzrostem zmiany w okolicach o wąskim przekroju, jak część przedodźwiernikowa czy wpust żołądka, mogą wystąpić objawy efektu masy pod postacią zwykle okresowej podniedrożności (8,9).

Histologicznie GIST wywodzą się ze śródmiąższowych komórek Cajala, czyli komórek rozrusznikowych. Komórki te zlokalizowane są pomiędzy komórkami błony mięśniowej właściwej. Większość GIST to guzy wrzcionowatokomórkowe, rzadziej nabłonkowe lub mieszane (10). Diagnostyka histologiczna różnicowa opiera się o badania immunohistochemiczne. Uwzględnia się aktywność kinazy tyrozynowej oraz przezbłonowego białka kanału chlorkowego aktywowanego jonami wapnia (11,12,13). Ważne jest również określenie indeksu proliferacyjnego w oparciu o aktywność antygenu jądrowego Ki-67, jako wskaźnika proliferacji komórek, uważanego za predyktor wznowy w przypadku jego wysokich wartości (10, 11).

Diagnostyka GIST

Jako zmiany najczęściej nieme klinicznie, nie powodujące żadnych objawów są zwykle wykrywane przypadkowo w trakcie badań endoskopowych lub obrazowych jamy brzusznej, takich jak tomografia komputerowa (TK), rzadziej rezonans magnetyczny (MRI). Kluczowym badaniem w diagnostyce guzów podnabłonkowych jest endoskopowa ultrasonografia (EUS). Badanie to pozwala zarówno na dokładną

ocenę morfologiczną z oceną jej wielkości i różnicowanie typu zmiany z ustaleniem ostatecznego rozpoznania na podstawie oceny histopatologicznej materiału z biopsji guza. Dokładność oceny warstwy mięśniowej właściwej w badaniu EUS, sprawia, że jest to jedyne badanie obrazowe pozwalające na ocenę typu GIST. Typ ten wraz z wielkością zmiany jest podstawą kwalifikacji do określonego rodzaju resekcji endoskopowej lub chirurgicznej (8, 14). W obrazie EUS, GIST przedstawiają się najczęściej jako zmiany lite, hipoechogenne, dość jednorodne, o gładkim, równym zarysie. Wywodzą się z czwartej warstwy ściany żołądka – błony mięśniowej właściwej (15,16,17). Wyróżnia się następujące morfologiczne, endosonograficzne cechy GIST wysokiego ryzyka zmiany złośliwej: rozmiar guza powyżej 2 cm, nieregularne granice, niejednorodne wzorce echa, obecność przestrzeni bezechowych, szybka progresja wielkości zmiany (8). Ocena czynników wysokiego ryzyka nowotworu złośliwego czy możliwej wznowy po resekcji wynika z oceny histologicznej z oceną indeksu proliferacyjnego Ki- 67. Morfologiczne cechy endoskopowe są jedynie czynnikami dodatkowymi, o rozpoznaniu decyduje biopsja materiału pobranego pod kontrolą EUS

Klasyfikacja GIST

Klasyfikacja ta wyróżnia typy guzów w zależności od ryzyka złośliwości (9,18). Wyróżnia się według klasyfikacji Fletchera zmiany bardzo małego ryzyka, małego ryzyka, pośredniego ryzyka oraz dużego ryzyka (pełna klasyfikacja – Tabela nr 1 pracy poglądowej opublikowanej w Gastroenterologii Klinicznej).

Tabela 1. Zmodyfikowana klasyfikacja ryzyka w/g Fletchera w modyfikacji Miettinen (9, 11)

Kategoria ryzyka	Wielkość guza (cm)	Indeks mitotyczny (na 50 hpfs)	Lokalizacja zmiany
Bardzo małe ryzyko	<2	≤ 5	każda
Małe ryzyko	2,1 – 5,0	≤ 5	każda
Pośrednie ryzyko	2,1 – 5,0	5	żołądek
	5	6 – 10	każda
	5,1 – 10	≤ 5	żołądek
Duże ryzyko	<i>każda</i>	<i>każdy</i>	pęknięcie / rozerwanie guza
	10	<i>każdy</i>	każda
	<i>każda</i>	10	każda
	5,0	5	każda
	2,1 – 5,0	5	poza żołądkiem
	5,1 – 10	≤ 5	poza żołądkiem

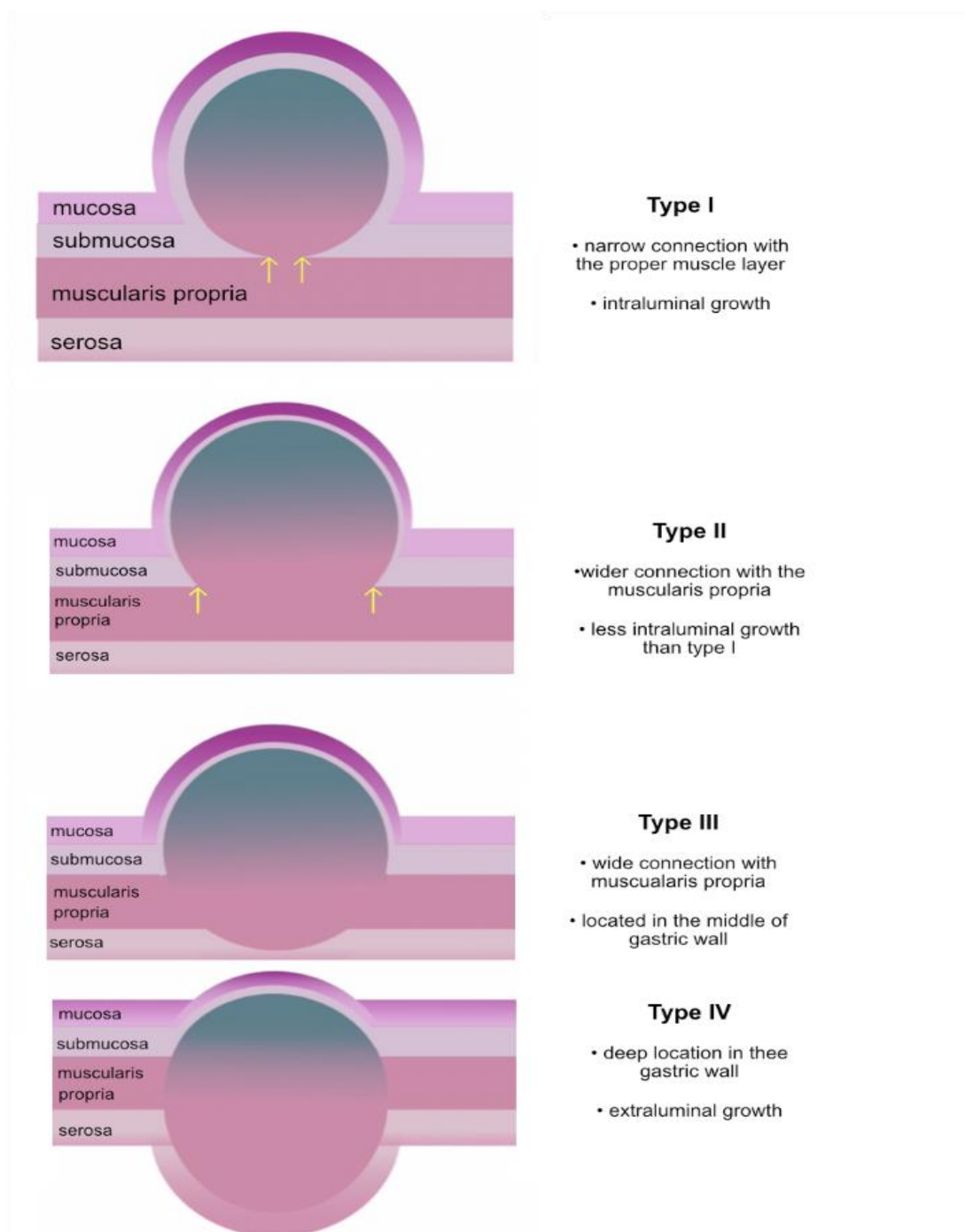
Przynależność do danej grupy zależy od wielkości zmiany, indeksu mitotycznego oraz lokalizacji. Niezależnym, niekorzystnym i kwalifikującym GIST do grupy dużego ryzyka bez względu na wielkości i indeks mitotyczny parametrem jest pęknięcie guza (9, 11). Ma ono szczególne znaczenie podczas usuwania zmiany, w przypadku pęknięcia z dostaniem się elementów guza do jamy otrzewnowej. Wszystkie czynniki ryzyka mają wpływ na dalsze postępowanie po resekcji zmiany z kwalifikacją do dalszej kontroli i ewentualnego leczenia skojarzonego (13).

Leczenie

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO – European Society for Medical Oncology) w zakresie leczenia GIST szerokie wycięcie wraz z potwierdzeniem wolnych marginesów, czyli resekcja R0 jest głównym i obowiązującym celem leczenia, minimalizującym częstość nawrotów (12, 18, 19, 20). Wytyczne NCCN (National Comprehensive Cancer Network) zalecają usuwanie wszystkich zmian GIST o średnicy powyżej 2 cm (21).

Obecnie standardem leczenia GIST jest zabieg chirurgiczny, najczęściej klinowa resekcja techniką laparoskopową. Nowe, małoinwazyjne metody endoskopowej resekcji tych zmian w wybranych przypadkach pozwalają na resekcje R0 bez powikłań

(22, 23). Szczegółowo omówiono różne techniki resekcji endoskopowych w stanowiącym część rozprawy doktorskiej poglądowym artykule opublikowanym w Gastroenterologii Klinicznej. Najistotniejszymi cechami kwalifikującymi GIST do różnych endoskopowych technik resekcyjnych są: położenie w ścianie żołądka wraz z określeniem szerokości związania z błoną mięśniową właściwą. Cechy te uwzględnia klasyfikacja Kima (2, 21). Schemat ilustracyjny klasyfikacji poniżej oraz zawarty w obu pracach oryginalnych i poglądowej stanowiących składowe części cyklu pracy doktorskiej.



Wyodrębnia ona cztery typy GIST. Typ I, który łączy się wąskim pasmem z błoną mięśniową właściwą, typ II o szerszym połączeniu, oba te typy zlokalizowane są bardziej intraluminalnie, to znaczy wypuklają się do światła żołądka. Zmiany typu III położone są głębiej w ścianie żołądka oraz łączą się szerokim pasmem z mięśniówką właściwą, zmiany typu IV rosną ekstraluminalnie, dając ewidentną protruzję błony surowiczej do jamy otrzewnowej (21). Obok typu zmiany podczas kwalifikacji do wybranej metody resekcyjnej powinno, się także uwzględnić wielkość zmiany i wartość indeksu mitotycznego (12, 13, 24). W przypadku zmian nawrotowych, pierwotnie trudnych resekcyjnie lub z obecnością przerzutów stosowane jest leczenie systemowe inhibitorami kinazy tyrozynowej (25, 26, 27).

Techniki minimalnie inwazyjne w leczeniu GIST.

Do małoinwazyjnych endoskopowych zabiegów resekcyjnych w leczeniu GIST zalicza się endoskopową mukozektomię z ligacją (EMR-L), endoskopową dyssekcję podśluzówkową (ESD), podśluzówkową resekcję tunelową (STER), endoskopową resekcję pełnościenną (EFTR), a także modyfikacje tych metod (8, 14, 28). Kluczowym elementem zbiegu endoskopowego, poza doszczętnym usunięciem zmiany jest możliwość odzyskania jej w całości do badania histopatologicznego. Możliwość tą ogranicza szerokość przetyku. Średnica zmian nie może przekraczać 4 cm (14, 29, 30, 31). Wybór metody endoskopowej resekcji jest uzależniony od wielkości i typu zmiany według klasyfikacji Kima (21).

EMR – L jest możliwa jedynie w przypadku bardzo małych zmian typu I (wielkość ich nie może przekraczać 0,4-0,5 cm). Ograniczeniem tej metody z jednej strony jest szerokość nasadki (maksymalnie do około 1 cm), z drugiej stopień związania GIST z MP. Doszczętna resekcja możliwa jest jedynie w przypadku zmian, których maksymalny rozmiar wraz z pokrywającą błoną śluzową jest mniejszy od szerokości nasadki, a zmiana wywodzi się z najbardziej wewnętrznej (czyli położonej najbliżej śluzówki) warstwy MP. Takie położenie zmiany umożliwia aplikację opaski z następową resekcją zmiany pętlą diatermiczną bez wytworzenia perforacji (8, 29, 30, 31).

ESD jest stosowana w resekcji GIST głównie w I i II typie według Kima. Resekcja R0 jest tym trudniejsza do uzyskania im szerzej zmiana łączy się z MP. Technika ta wiąże się z dość wysokim ryzykiem perforacji i krwawienia zarówno podczas zabiegu, jak też

krwawienia odroczonego. Głównym problemem w ocenie doszczętności jest minimalny margines zwłaszcza od strony MP, co związane jest z brakiem zdefiniowanej torebki właściwej GIST (8, 9, 10, 11, 19, 28).

STER polega na wytworzeniu tunelu podśluzówkowego wokół GIST, odpreparowaniu śluzówki od zmiany i wycięciu guza z szerokimi marginesami mięśniowymi. Zabieg ten pozwala na usunięcie zmian nawet szeroko związanych z błoną mięśniową właściwą, niestety wąski margines od strony śluzówkowej znacznie utrudnia określenie doszczętności zabiegu. Metodą tą usuwane są głównie zmiany zlokalizowane we wpusćcie, a najczęściej w przełyku (14, 42, 43, 44).

EFTR wykonywana jest przy użyciu dedykowanego systemu endoskopowego, daje możliwość usuwania zmian typu I-III wraz ze wszystkimi warstwami ściany żołądka, co umożliwia precyzyjną ocenę histopatologiczną doszczętności wycięcia. Ograniczeniem metody jest w głównej mierze rozmiar wewnętrzny nasadki zestawu, który pozwala na usunięcie GIST o maksymalnych wymiarach 1 x 1,8 cm. Poza tym nasadka znacznie ogranicza ruchomość endoskopu przy niezbędnych maksymalnych jego przygięciach podczas usuwania zmian pomiędzy wpustem, a dnem żołądka. Poza usuwaniem GIST zestaw ten można zastosować do wycięcia blizny poresekcyjnej, gdy doszczętność pierwotnego zabiegu jest wątpliwa (1, 26).

Alternatywą dla przedstawionych dotychczasowych technik resekcyjnych jest autorska technika hybrydowa powstała z połączenia ESD oraz szycia endoluminalnego z użyciem zestawu Apollo OverStitch. Połączenie wybranych etapów ESD oraz aplikacja szwów dała możliwość szerszego wycinania większych zmian, głębiej związanych z MP, przy znacznie zredukowanej możliwości wytworzenia perforacji śródzabiegowej.

Moje duże doświadczenie w technice zabiegów endoskopowych metodą dyssekcji podśluzówkowej (wykonanych ponad 800 zabiegów), a także największe w Polsce doświadczenie w wykonywaniu zabiegów z użyciem zestawu do zakładania szwów endoskopową techniką endoluminalną (OverStitch), skłoniły mnie do połączenia tych metod w leczeniu GIST, zwłaszcza w przypadkach, w których z różnych powodów niemożliwe było leczenie chirurgiczne, a samo leczenie techniką ESD z założenia byłoby nieradykalne.

4. Cele pracy

Głównym celem pracy była ocena techniki hybrydowej pod kątem bezpieczeństwa, czasu trwania i radykalności zabiegu, czyli uzyskania endoskopowej resekcji R0 w leczeniu guzów podnabłonkowych żołądka. Wyniki badań zostały przedstawione w pracy pt. *Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD – a New Alternative?*, opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* w 2020 roku.

Sukces terapeutyczny oraz 100% odsetek resekcji R0 bez jakichkolwiek komplikacji (patrz Table 2 *J. Clin. Med.* 2020, 9,1776 – praca w całości załączona do tej monografii) skłonił mnie do porównania nowej, autorskiej metody hybrydowej z dotychczas stosowanym leczeniem endoskopowym techniką ESD. Celem pracy było retrospektywne porównanie obu tych metod w leczeniu zmian GIST II i III typu według klasyfikacji Kima, a więc zmian szeroko związanych z MP. Analiza została podsumowana w kolejnej publikacji *“On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs – A Pilot Study (Medicina 2021,57).*

5. Materiał i metody

Przeprowadzono analizę pacjentów leczonych endoskopowo w latach 2017 – 2019 z powodu GIST żołądka typu II i III, jedną z dwóch technik, ESD lub endoskopową resekcją hybrydową.

Badanie zostało zaakceptowane przez komisję bioetyczną (IRB KB/0012/78/11/2020/Z) w Szczecinie

Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli pojedynczą zmianę GIST żołądka typu II lub III. Rozpoznanie było zweryfikowane biopsją pod kontrolą EUS. Na podstawie EUS określono również typ zmiany według klasyfikacji Kima. Badanie TK, wykonane u wszystkich pacjentów pozwoliło na potwierdzenie miejscowego zaawansowania choroby.

Wszyscy pacjenci z typem III zmiany, kwalifikowani byli pierwotnie do leczenia operacyjnego, a ostatecznie zdyskwalifikowani z tego leczenia z powodu chorób współistniejących lub braku zgody na leczenie operacyjne.

Łącznie do badania włączono 21 pacjentów (15 z typem II zmiany i 6 z typem III zmiany), 17 leczono metodą ESD, a 4 metodą hybrydową. Zmiany były zlokalizowane w różnych częściach żołądka.

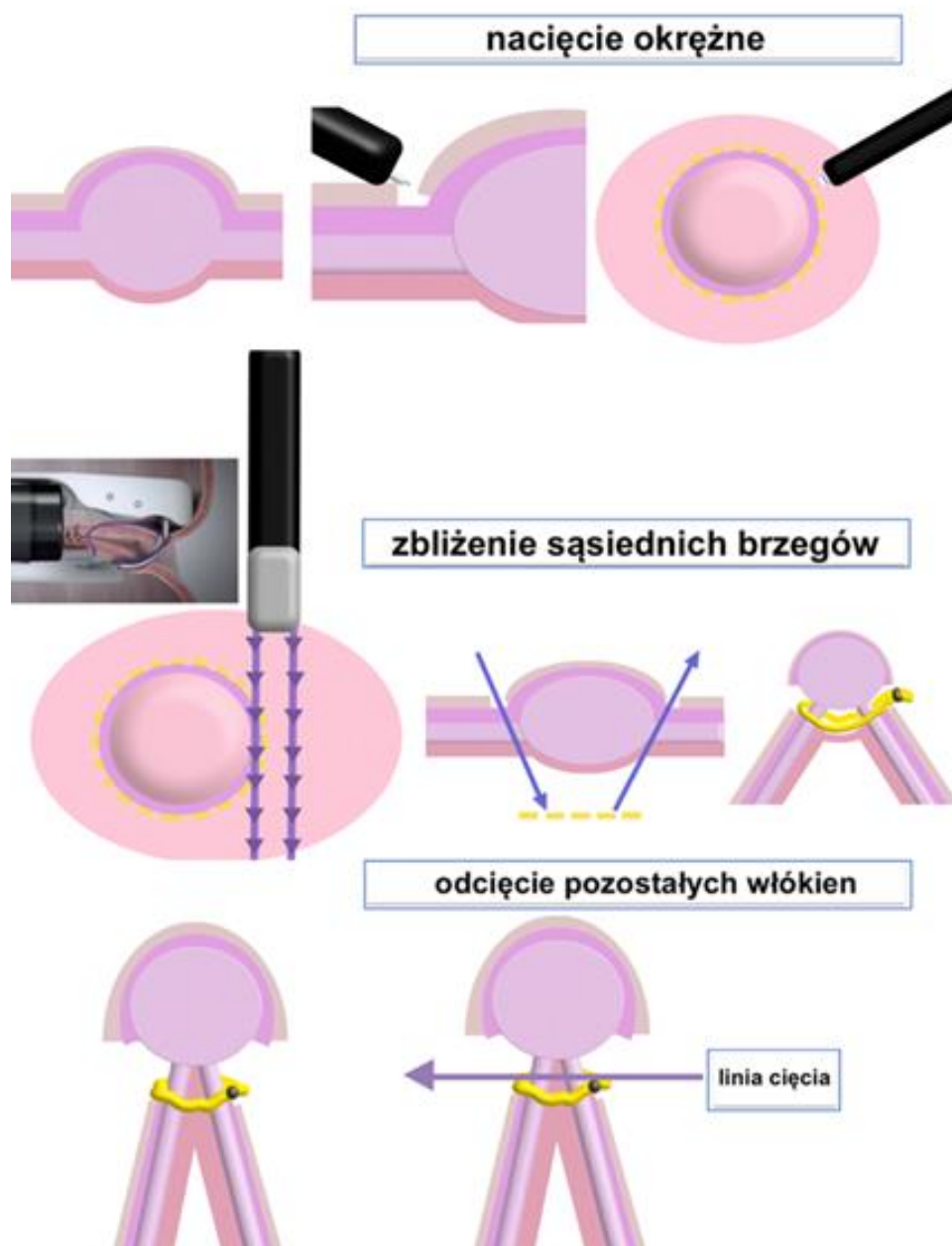
Wszystkie zabiegi wykonane były samodzielnie przez jednego endoskopistę-doktoranta, wszystkie w znieczuleniu ogólnym, w tym samym ułożeniu pacjentów na plecach. Zabiegi ESD wykonywano endoskopem firmy Olympus (GIF 190 HQ) z użyciem noża Dual Knife i coagraspera. Zabiegi hybrydowe wykonywane były dwoma endoskopami, gastroskopem GIF190 w części obejmującej elementy ESD oraz gastroskopem dwukanałowym 2TH180 w części obejmującej elementy szycia endoluminalnego.

Zabiegi ESD i elementy ESD w technice hybrydowej wykonywane były techniką klasyczną z użyciem nasadki i podstrzykiwaniem warstwy podśluzowej roztworem indygokarminu w Galaspanie.

Oba typy zabiegów rozpoczynano od zaznaczenia elektrokoagulacją granic zmiany na śluzówce. W obu metodach początek resekcji był identyczny, wstrzykiwano roztwór

w błonę podśluzową dokonując następnie klasycznej dyssekcji w jej obrębie. U pacjentów leczonych wyłącznie ESD zabieg kontynuowano do czasu usunięcia całej zmiany, u chorych leczonych techniką hybrydową do czasu widocznego połączenia zmiany z MP. W tym momencie wymieniano endoskop stosowany w ESD na endoskop dwukanałowy z zainstalowanym zestawem do szycia endoluminalnego. Wykonywano zdwojenie ściany żołądka pod guzem (obejmujące MP i błonę surowiczą), poprzez założenie i dociągnięcie ciągłego szwu o charakterze tzw. kapciuchowym lub inaczej wgłabiającym. Uzyskiwano w ten sposób protruzję guza do światła żołądka, ze zdwojeniem warstw pod nim. W kolejnym etapie za pomocą noża stosowanego podczas ESD odcinano zmianę poprzez przecięcie mięśniówki pomiędzy założonymi szwami, a zmianą. Uzyskując w ten sposób preparat z szerokim marginesem tkanek otaczających. Usuniętą zmianę odzyskiwano do badania histopatologicznego poprzez umieszczenie jej w dedykowanej temu celowi siatce i wyciągnięciu standardowym endoskopem przez przełyk.

Koncepcję i istotę wycięcia zmiany techniką hybrydową przedstawia poniższy schemat.



6. Wyniki

W pierwszym etapie przeanalizowano wyłącznie technikę hybrydową (charakterystyka pacjentów w/g Table 1 J. Clin. Med. 2020, 9,1776, załączona również poniżej).

Table 1. Patient characteristics.

No	Age	Gender	Concomitant disease	Approximate size of the tumor (mm)	Location	Type of the tumor	History of bleeding from the tumor
Case 1	62	K	None	20 mm	between fundus and body of the stomach	3	yes
Case 2	65	M	Hypertension	25 mm	between fundus and body of the stomach	3	no
Case 3	68	M	Hypertension	30 mm	antrum	3	yes
Case 4	77	M	Thrombocytopenia, myelodysplastic syndrome	40 mm	middle of the gastric body	3	no

Zabiegi wykonano u 4 pacjentów z guzami typu 3 w/g klasyfikacji Kima, potwierdzonymi histologicznie biopiatem pobranym podczas EUS diagnostycznego. Mała grupa pacjentów wynika z faktu, iż standardowo GIST typu III wielkości powyżej 20mm leczone są chirurgicznie. Grupę leczoną metodą hybrydową stanowili pacjenci zdyskwalifikowani z zabiegu chirurgicznego z powodu obciążającego wywiadu chorobowego lub pacjenci pierwotnie niewyrażający zgody na leczenie operacyjne. We wszystkich przypadkach uzyskano resekcję R0 potwierdzoną histologicznie, nie obserwowano jakichkolwiek powikłań śród i pozabiegowych. Średni czas hospitalizacji wynosił zaledwie 3 dni pomimo innowacyjności techniki (zbiorcze zestawienie wyników pierwszej z prac oryginalnych w/g Table 2 J. Clin. Med. 2020, 9,1776, załączona również poniżej).

Table 2. Results of the treatment, complications, follow-up.

Parameter	Value	
Mean resection time (min)	107.5	
Technical success	ESD tool + Apollo OverStitchFM	4 (100%)
Type of adverse events	none	
Adverse events rate (%)	0	0%
Complete resection; rate (%)	Confirmed in post-resection material (pathologic assessment)	4 (100%)
Resection margin (R); rate (%)	R0	4 (100%)
Therapeutic success	4 (100%)	
Histopathology	Confirmed GIST <5 mitoses / 50 HPF	4 (100%)
NIH risk classification	Very low	4 (100%)
Mean time of hospitalization (days)	3	

Continuous variables were reported using mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables were reported using proportion (%).

W drugim etapie postanowiono porównać obie metody (technikę hybrydową z ESD). Łącznie przeanalizowano 21 zabiegów endoskopowych u pacjentów, których średni wiek wynosił 70 (+/- 8 lat). Siedemnaścioro leczono za pomocą ESD, a cztery osoby techniką hybrydową. Średnia wielkość zmiany w grupie leczonej ESD wynosiła 2,05 cm i była istotnie mniejsza w porównaniu do zmiany leczonych techniką hybrydową, gdzie średnio wynosiła 2,88 cm. W grupie leczonej techniką hybrydową jedna zmiana zlokalizowana była w trzonie żołądka, jedna w antrum i dwie w dnie. Wszystkie leczone tą techniką zmiany były typu III. Wśród zmian leczonych techniką ESD jedynie dwie zmiany były typu III (12%) (pełna charakterystyka grup i wyników leczenia w/g Table 1 Medicina 2021,57,625, załączona również poniżej). Nie wystąpiły wczesne ani odroczone powikłania w obu typach resekcji.

	Overall (n = 21)	ESD (n = 17)	OverStitch (n = 4)	p-Value
Demographics				
Age (mean; SD)	70 (8)	70.5 (8.8)	68 (6.5)	>0.20
Female (n; %)	10 (48%)	9 (53%)	1 (25%)	0.58
Lesion type (n; %)				
II	15 (71%)	15 (88%)	0 (0%)	<0.005 *
III	6 (29%)	2 (12%)	4 (100%)	
Lesion localisation (n; %)				
Body	12 (57%)	11 (65%)	1 (25%)	<0.01 *
Antrum	7 (33%)	6 (35%)	1 (25%)	
Fundus	2 (10%)	0 (0%)	2 (50%)	
Procedural aspects				
R0 resection (n; %)	13 (62%)	9 (53%)	4 (100%)	0.13
Procedure time (min) (mean; SD)	93.1 (45.35)	86.2 (33.9)	122.5 (78.5)	0.15
Lesion size (cm) (mean; SD)	2.21 (0.64)	2.05 (0.49)	2.88 (0.85)	0.016 *
Path result	Confirmed GIST < 5 mitoses/50 HPF (very low risk)			
Adverse events rate (%)	0			

Continuous variables are expressed as the mean (SD) unless otherwise noted as n (%). The p-value was determined by comparing the procedures (OverStitch and ESD) using an independent sample Student's *t*-test, Fisher's exact test, or Pearson's χ^2 , as appropriate. * Boldface type indicates a significant p-value ($p < 0.05$). Abbreviations: ESD, endoscopic submucosal dissection; GIST, gastro-intestinal stromal tumour; HPF, high power field; SD, standard deviation.

Porównując technikę ESD z techniką wycięcia hybrydowego uzyskano resekcję R0 (makro i mikroskopowy margines wolny od obecności komórek GIST), definiującą sukces terapeutyczny u wszystkich pacjentów leczonych techniką hybrydową i tylko u 53% pacjentów leczonych ESD ($p=0.08$). Ani jedna ze zmian typu III nie została pierwotnie wycięta w pełni radykalnie (R0) za pomocą ESD. Rozmiar zmian u pacjentów leczonych techniką ESD u których uzyskano resekcję R0 (wielkość ta średnio wynosiła 1,76 cm) był istotnie statystycznie ($p<0.01$) mniejszy od wielkości zmian z resekcją R1 (średnia wielkość zmiany 2.39 cm).

Porównując średnią długość trwania obu typów zabiegów ESD był procedurą znacznie krótszą (średnio 86,2 min) w stosunku do techniki hybrydowej (średnio 122,5 min). Najdłuższe okazały się w technice ESD zabiegi, gdzie nie potwierdzono resekcji R0 (średnio 109 min w stosunku do 66 min w zabiegach ESD z resekcją R0). Wykazano statystycznie korelację pomiędzy rodzajem zabiegu, a czasem trwania zabiegu i rodzajem zmiany (Figure 5 i 6 Medicina 2021,57,625, tabela zwarta w dołączonej do monografii pracy oryginalnej). U chorych z resekcją R1 wykonano pełnościenną resekcję blizny (EFTR) używając dedykowanego zestawu Ovesco, radykalizując tym pierwotny zabieg wykonany ESD, czego potwierdzenie uzyskano w badaniu histopatologicznym.

Wszystkim pacjentom wykonano po 12 miesiącach od zabiegu kontrolną gastroskopię oraz EUS nie stwierdzając nawrotu choroby. W publikacjach odsetek ten wynosi od 0-5,1% (29,30,31). Udowodniono, że sukces terapeutyczny, czyli resekcje R0 uzyskano u wszystkich pacjentów leczonych techniką hybrydową już podczas pierwotnej procedury. Określono dwa zasadnicze czynniki związane z niepowodzeniem ESD i były to wielkość zmiany i jej szeroki związek z MP.

Rozwój technik małoinwazyjnych pozwala na usunięcie radykalne, endoskopowe coraz większych zmian z przewodu pokarmowego. Bezpieczeństwo i efektywność endoskopowego leczenia wczesnych zmian nowotworowych przewodu pokarmowego zostało potwierdzone w wielu badaniach. Cały czas dąży się do usuwania jak największych i zaawansowanych zmian chorobowych z przewodu pokarmowego technikami minimalnie inwazyjnymi.

ESD pozwala na wykonanie resekcji R0 dość dużych zmian również podśluzówkowych pod warunkiem ich jedynie wąskiej łączności z muscularis propria. W przypadku zmian szeroko łączących się z błoną mięśniową właściwą jest to znacznie utrudnione lub niemożliwe. Skuteczność metody spada wraz z szerszym połączeniem zmiany z muscularis propria, co zaobserwowano w tej analizie, ale również w badaniach An i wsp. (33). Wykazano też odwrotną korelację między skutecznością resekcji endoskopowej a rozmiarem guza w pracach Lee i wsp. (32). Cytowany autor wykazał, że uzyskanie resekcji R0 w GIST o średnicy powyżej 27,5mm jest trudne, a wręcz niemożliwe (32). Wśród polskich badaczy do podobnych wniosków doszedł Białek i wsp. (34), w guzach związanych z muscularis propria odsetek resekcji R0 wynosił 68,2% niezależnie od wielkości zmiany. Współczynnik ten spadał wraz z wielkością i typem zmiany. W badaniach obejmujących problematykę ESD istotny wpływ na niższy całkowity odsetek resekcji R0 ma obecność pacjentów z SEL o typie GIST (33, 34, 35, 36).

Porównując technikę ESD z HR w naszym badaniu resekcja nie została osiągnięta w 40% zmian typu II i wszystkich zmianach typu III leczonych techniką ESD. Wskazuje to, że w przypadku zmian typu II, które można usunąć za pomocą standardowej metody endoskopowej, ESD nie gwarantuje czystego marginesu resekcji, co potwierdza się również w literaturze (35,36,37,38,39) wynika to z faktu, że

wraz z guzem usunięto tylko niewielki margines zdrowej tkanki podczas ESD. Zmiany typu GIST nie mają dobrze zdefiniowanej torebki właściwej, dlatego doszczętność określa się na podstawie obecności zdrowej tkanki wokół guza. Doszczętność resekcji wymaga potwierdzenia poprzez pobranie dodatkowych wycinków z łoży po usuniętej zmianie lub drugiego zabiegu – wycięcia blizny. U chorych z resekcją R1 w prezentowanym badaniu wykonano pełnościenną resekcję blizny (EFTR) używając dedykowanego zestawu Ovesco, radykalizując tym zabieg czego potwierdzenie uzyskano w badaniu histopatologicznym.

Najczęstszym powikłaniem ESD jest perforacja występująca w 1,2-9,7% przypadków oraz krwawienia (nawet do 15%) (12, 37, 29, 40, 41). W naszym materiale w obu grupach nie notowano powikłań wczesnych ani odroczonej. Wynika to z tego, że trudniejsze, większe i bardziej związane z muscularis propria zmiany usuwano techniką hybrydową. W technice tej wykonujemy duplikację ściany żołądka pod guzem i cięcie odbywa się pomiędzy szyciem, a zdwojoną ścianą żołądka. Fakt ten zabezpiecza przed perforacją i krwawieniem, zwiększając bezpieczeństwo zabiegu i odpowiedni (szeroki) margines tkanek otaczających. Ułatwia to ocenę histopatologiczną doszczętności R0. We wszystkich przypadkach leczonych tą metodą uzyskano resekcję R0.

Większość pacjentów, która nie osiągnęła resekcji R0 w ESD miała zmiany zlokalizowane w trzonie żołądka. Raczej należy to wiązać z niejednorodnością grupy pacjentów pod względem lokalizacji zmiany i niewielką liczbą zabiegów w różnych lokalizacjach. Nie wynika to zaś z trudności technicznych w tej lokalizacji. Kolejnymi czynnikami związanymi z niepowodzeniem resekcji R0 techniką ESD były wielkość zmiany oraz typ 3 zmiany.

Długość trwania zabiegów hybrydowych jest znacznie większa ze względu na większy rozmiar usuwanych zmian, szerszy związek z błoną mięśniową oraz konieczność wymiany endoskopów podczas zabiegu. Kolejnym ograniczeniem metody hybrydowej jest wysoki koszt zabiegu, związany ze stosowanymi akcesoriami endoskopowymi, przede wszystkim systemu „overstich” oraz większe wymagane umiejętności operatora.

W przeciwieństwie do innych dotychczas stosowanych wielosprętowych technik EFTR polegających na wytworzeniu kontrolowanej perforacji (31,37,41) w metodzie hybrydowej na żadnym etapie zabiegu nie dochodzi do jej powstania. Dzięki tej technice osiągnięte jest tak wysokie bezpieczeństwo zabiegu i skrócenie czasu hospitalizacji przy wskaźnikach sukcesu terapeutycznego porównywalnych ze standardowym leczeniem chirurgicznym.

7. Wnioski

ESD jest skuteczną i małoinwazyjną metodą leczenia endoskopowego pozwalającą na resekcję R0 zmian GIST typ I i II o średnicy poniżej 20mm. Zmiany większe i szerzej związane z błoną mięśniową, czyli typu III powinny być usuwane techniką resekcji pełnościennej, którą reprezentuje technika hybrydowa.

8. Piśmiennictwo

1. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40: 39–46.
2. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci.* 2005; 20: 977–984.
3. Burch, J.; Ahmad, I. *Gastrointestinal Stromal Cancer.* In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
4. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 2868–2872.
5. Machado-Aranda D, Malamet M, Chang YJ, et al. Prevalence and management of gastrointestinal stromal tumors. *The American Surgeon.* 2009; 75: 55–60.
6. DeMatteo RP., Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) *Cancer.* 2008;112(3):608–615.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1466–1478.
8. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000; 231: 51–58.
9. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol.* 2019; 10: 144–154.
10. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology.* 2006; 130: 2217–2228.
11. Sekine M, Imaoka H, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Niwa Y, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Ito S, et al. Clinical course of gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dig Endosc.* 2015; 27: 44–52.
12. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, Otani Y, Shimada Y, Takahashi F, Kubota T; GIST Guideline Subcommittee. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13: 416–430.
13. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25: 21–26.

14. Li J, Ye Y, Wang J, Zhang B, Qin S, Shi Y, He Y, Liang X, Liu X, Zhou Y, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res.* 2017; 29: 281–293.
15. Verweij J, Casali PG, Zalberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004; 364: 1127–1134.
16. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012; 307: 1265–1272.
17. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368: 1329–1338.
18. Casali, P.; Abecassis, N.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Bonvalot, S.; Boukovinas, I.; Bovee, J.; Brodowicz, T.; Broto, J.; et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018, 29, iv68–iv78.
19. Rutkowski, P.; Skoczylas, J.; Wisniewski, P. Is the Surgical Margin in Gastrointestinal Stromal Tumors Different? *Visc. Med.* 2018, 34, 347–352.
20. Lee, C.M.; Park, S. Laparoscopic techniques and strategies for gastrointestinal GISTs. *J. Vis. Surg.* 2017, 3, 62.
21. Kim, H.H. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015, 7, 192–205
22. Akahoshi, K.; Oya, M.; Koga, T.; Shiratsuchi, Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J. Gastroenterol.* 2018, 24, 2806–2817.
23. von Mehren, M.; Kane, J.M.; Bui, M.M.; Choy, E.; Connelly, M.; Dry, S.; Ganjoo, K.N.; George, S.; Gonzalez, R.J.; Heslin, M.J.; et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2020, 18, 1604–1612.
24. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008; 39: 1411–1419.
25. Rajan E, Wong Kee Song LM. Endoscopic Full Thickness Resection. *Gastroenterology* 2018; 154: 1925-193.
26. Suzuki H, Ikeda K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy.* 2001; 33: 437–439.
27. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surgical Endoscopy.* 2011; 25: 2926–2931.


28. Feng Y, Yu L, Yang S, et al. Endolumenal endoscopic full-thickness resection of muscularis propria-originating gastric submucosal tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014; 24: 171–176.
29. Meier B, Schmidt A, Glaser N, et al. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors with the gFTRD-system: a prospective pilot study (RESET trial). *Surg Endosc*. 2019.
30. Huang LY, Cui J, Liu YX, Wu CR, Yi DL. Endoscopic therapy for gastric stromal tumors originating from the muscularis propria. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 3465–3471.
31. Nieto J, Deshmukh A, Torres R. Large gastrointestinal stromal tumor removed with EFTR involving the novel use of the Over-Stitch Device as a Pulley System. 2018; *Am J Gastroenterol*. 113. S963.
32. Lee DG, Kim GH, Park DY, et al. Endoscopic submucosal resection of esophageal subepithelial lesions using band ligation. *Endoscopy*. 2011;43(9):822-825.
33. An, W.; Sun, P.-B.; Gao, J.; Jiang, F.; Liu, F.; Chen, J.; Wang, D.; Li, Z.-S.; Shi, X.-G. Endoscopic submucosal dissection for gastric gastrointestinal stromal tumors: A retrospective cohort study. *Surg. Endosc*. 2017, 31, 4522–4531.
34. Białek, A.; Wiechowska-Kozłowska, A.; Pertkiewicz, J.; Polkowski, M.; Milkiewicz, P.; Karpińska, K.; Ławniczak, M.; Starzyńska, T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest. Endosc*. 2012, 75, 276–286.
35. Shichijo, S.; Uedo, N.; Yanagimoto, Y.; Yamamoto, K.; Kono, M.; Fukuda, H.; Shimamoto, Y.; Nakagawa, K.; Ohmori, M.; Arao, M.; et al. Endoscopic full-thickness resection of gastric gastrointestinal stromal tumor: A Japanese case series. *Ann. Gastroenterol*. 2019, 32, 593–599.
36. Liu, B.-R.; Song, J.-T.; Qu, B.; Wen, J.-F.; Yin, J.-B.; Liu, W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg. Endosc*. 2012, 26, 3141–3148.
37. Balde, A.I.; Chen, T.; Hu, Y.; Liu, H.; Gong, W.; Yu, J.; Zhen, L.; Li, G. Safety analysis of laparoscopic endoscopic cooperative surgery versus endoscopic submucosal dissection for selected gastric gastrointestinal stromal tumors: A propensity score-matched study. *Surg. Endosc*. 2016, 31, 843–851.
38. Santos-Antunes, J.; Baldaque-Silva, F.; Marques, M.; Lopes, J.; Carneiro, F.; Macedo, G. Real-life evaluation of the safety, efficacy and therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection in a Western tertiary centre. *United Eur. Gastroenterol. J*. 2018, 6, 702–709.
39. Li, Q.L.; Yao, L.Q.; Zhou, P.H.; Xu, M.D.; Chen, S.Y.; Zhong, Y.S.; Zhang, Y.Q.; Chen, W.F.; Ma, L.L.; Qin, W.Z. Submucosal tumours of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: A large study of endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest. Endosc*. 2012, 75, 1153–1158.
40. Pang, T.; Zhao, Y.; Fan, T.; Hu, Q.; Raymond, D.; Cao, S.; Xu, G. Comparison of Safety and Outcomes between Endoscopic and Surgical Resections of Small (\leq

- 5 cm) Primary Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *J. Cancer*. 2019, 10, 4132–4141.
41. Kukreja, K.; Chennubhotla, S.; Bhandari, B.; Arora, A.; Singhal, S. Closing the Gaps: Endoscopic Suturing for Large Submucosal and Full-Thickness Defects. *Clin. Endosc.* 2018, 51, 352–356.
 42. Xu MD, Cai MY, Zhou PH, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2012;75(1):195-199.
 43. Khashab MA, Saxena P, Valeshabad AK, et al. Novel technique for submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013;77(4):646-648.
 44. Ge N, Sun S, Wang S, Liu X, Wang G, Guo J. Endoscopic Ultrasound-Assisted Tunnel-Type Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Esophageal Tumors Arising in the Muscularis Propria (with video). *Endosc Ultrasound.* 2013;2(1):11-15.



Article

Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD—a New Alternative?

Katarzyna M. Pawlak ^{1,*}, Artur Raiter ², Katarzyna Kozłowska-Petriczko ³, Joanna Szełemej ², Jan Petriczko ⁴ , Katarzyna Wojciechowska ¹ and Anna Wiechowska-Kozłowska ¹

¹ Department of Internal Medicine, Cardiology, Gastroenterology and Endocrinology, Hospital of the Ministry of Interior and Administration, 70-382 Szczecin, Poland; katjawoj@o2.pl (K.W.); annamwk@wp.pl (A.W.-K.)

² Department of Endoscopy, Specialist Hospital of Alfred Sokolowski, 58-309 Wałbrzych, Poland; artur.raiter@outlook.com (A.R.); joannaszelemiej@gmail.com (J.S.)

³ Department of Gastroenterology and Internal Medicine, SPWSZ Hospital, 70-382 Szczecin, Poland; kasia-petriczko@outlook.com

⁴ Department of Plastic, Endocrine and General Surgery, Pomeranian Medical University, 70-382 Szczecin, Poland; jan.petriczko@gmail.com

* Correspondence: pawlakatarzyna@gmail.com; Tel.: +48-601-447-543

Received: 22 April 2020; Accepted: 29 May 2020; Published: 8 June 2020



Abstract: Background and Study Aim: In terms of therapeutic management, gastrointestinal stromal tumors (GISTs) seem to be the most difficult group of subepithelial gastrointestinal lesions (SELs). Despite various treatment option, choice of optimal management remains a dilemma in daily practice. Our aim was to evaluate a new hybrid resection technique of gastric GISTs type III as a modality of endoscopic full-thickness resection. **Methods:** Three males and one female (mean age of 68) were qualified for the procedure. Endoscopic full-thickness resections consisted of the endoscopic resection combined with suturing by Apollo OverStitch System. The main inclusion criterium was a complete diagnosis of GISTs (computed tomography (CT), endoscopic ultrasound (EUS), fine-needle biopsy (FNB)) with the evaluation of the tumor features, especially, the location in the gastric wall. All of the tumors were type III with a diameter between 20–40 mm. The lesions were located in the corpus (1), antrum (1) and between gastric body and fundus (2). All procedures were performed in 2019. **Results:** The technical and therapeutic success rate was 100% and the mean resection time 107.5 min. Neither intra- nor postprocedural complications were observed. In all four cases, R0 resection was achieved. Histopathologic assessment confirmed GIST with <5mitose/50HPF in all of the tumors, with very low risk. **Conclusion:** Based on our outcomes, endoscopic resection combined with the sewing by Apollo OverStitch of gastric GISTs type III, with the diameter between 20–40 mm, seems to be an effective therapeutic option with a good safety profile, however further studies with a larger treatment group are needed.

Keywords: GISTs; EFTR; ESD; endoscopic suturing system; endoscopic resection

1. Background

In terms of therapeutic management, gastrointestinal stromal tumors (GISTs) seem to be the most challenging group of subepithelial gastrointestinal lesions (SELs). Despite various treatment strategies considering general clinical assessment and the type of tumor according to Miettinen classification, chose of optimal management in daily practice remains a dilemma for some group of tumors. After the confirmation of malignancy potential, regular follow-up for most GISTs with the diameter below

10 mm is widely accepted. Nevertheless, in case of GISTs with the diameter > 10 mm, R0 resection should be considered [1–7].

Endoscopic ultrasound (EUS) with immunohistochemical and pathologic assessment is a crucial method characterized by high sensitivity and specificity for the differential diagnosis of GISTs [8–10]. However, recent studies show that in 40.6% performed biopsies (19 and 22 G needles) obtained material was sufficient for evaluation the mitotic count on 50 HPF [11–14]. Considering the mitotic index as a malignancy predictor and its clinical implication, a complete resection of the tumor allows for the estimation of malignant potential and healing.

Presently, the first-line treatment for local GISTs is surgical resection [15–17]. In recent years, along with the development of advanced endoscopic techniques, new therapeutic pathways have been introduced for tumors with a diameter of < 40 mm. Recent studies have demonstrated feasibility and safety of endoscopic resection for tumors with the diameter below 50 mm [18]. Endoscopic management may be considered after complete diagnosis claimed by imaging examinations, pathologic result and after exclusion of high-risk factors [19]. Among the endoscopic resection modalities of GISTs located in the stomach were found endoscopic band ligation (EBL), endoscopic submucosal excavation (ESE), endoscopic submucosal dissection (ESD) and various combination of endoscopic full-thickness resection (EFTR) [20]. Submucosal tunneling endoscopic resection (STER) is the treatment option, though reserved for gastric GISTs localized mainly in the cardia. The selection of endoscopic techniques should consider the connection with muscularis propria (MP), size of the tumor and relation to individual layers of the stomach wall. The classification presented by Kim et al. [7] concerning the endoscopic/surgical approach depends on the connection with muscularis propria, may be useful in a choice of resection technique (Figure 1).

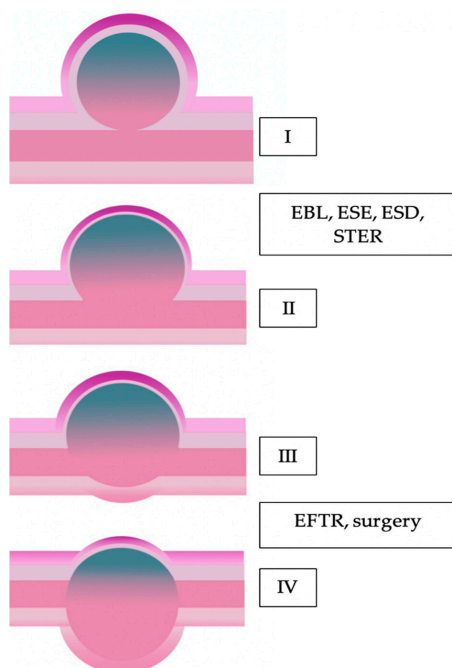


Figure 1. Adapted from Kim et al. Classification of GISTs (gastrointestinal stromal tumors) [7]. Type I—GIST with a very narrow connection with the proper muscle layer and protrudes into the luminal side, like a polyp; Type II—with a wider connection with the proper muscle layer and protrudes into the luminal side at an obtuse angle; Type III—is located in the middle of the gastric wall; Type IV—protrudes mainly into the serosal side of the gastric wall.

According to Kim et al. [7] classification, type I has a narrow connection with the MP layer, therefore the best therapeutic option for gastric GISTs are: EBL, ESE and ESD. Type II has a wider connection with muscularis propria and may be resected the same technique as type I. In the case of type III and IV, the achievement of complete resection by endoscopic methods is nearly impossible. Therefore, as well as EFTR techniques and surgical treatment should be considered for both of these types [7].

In current study, we present a results of combined endoscopic resection technique for type III of gastric GISTs.

2. Materials and Methods

2.1. Patients Selection and Tumors Characteristic

The selection of patients was based on the evaluation of particular clinical features and optimal care of patients after multidisciplinary committee qualification. All procedures were performed in 2019 at two Endoscopic Units (Hospital of the Ministry of Interior and Administration Szczecin, Poland and Specialist Hospital of Alfred Sokolowski, Wałbrzych, Poland). Every patient signed a written consent and was thoroughly informed about the course of the treatment. All the patients included into the research fulfilled the following criteria:

- (1) disqualification from surgical treatment due to concomitant diseases or lack of consent for surgical treatment,
- (2) gastric GIST with a diameter of >20 and <40 mm, evaluated with endoscopic ultrasound and confirmed by EUS-guided biopsy.
- (3) confirmed the local disease, without metastases or infiltration of local tissues (CECT, EUS).

The procedures were performed in a total of four patients (3 males and 1 female) at the mean age of 68 (62–77). In summary, three of the patients did not agree with surgical management. One patient was disqualified due to thrombocytopenia related to myelodysplastic syndrome. All patients underwent endosonographic evaluation of the tumor and surrounding tissues. Among the significant features of the were assessed: size and morphology of the tumor, location in the gastrointestinal wall and connection with particular layers (Figure 2). All EUS examination were performed by A.W-K. with the Pentax linear echoendoscope (processor Hi Vision Preirus, Hitachi Aloka Medical, Wallingford, CT). The tumors were located in the middle of the gastric body (1), in the antrum (1) and between the body and fundus of the stomach (2), with a mean size of 28.75 mm (20.0–40.0 mm). The deep connection with the muscularis propria was confirmed and the tumors were located in the middle of the gastric wall (type 3 according to Kim et al. classification). EUS-guided fine-needle biopsy (FNB; type of the needle—Expect™ 19 Flex; Boston Scientific, Natick, MA, USA) was performed for the pathologic conformation and assessment of immunohistochemistry. Selected markers like: SMA (-), DOG-1 (+), CD 117 (+), CD 34 (+) and Vimentin (+) were determined. Relevant data of the patients and lesions were described in Table 1.

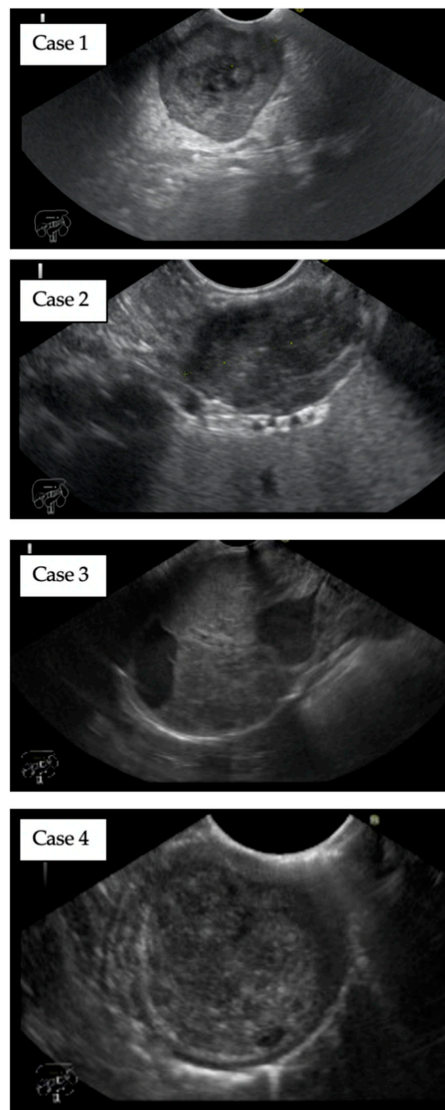


Figure 2. Endoscopic ultrasound evaluation of gastric GISTs. Typical appearance of GIST in endoscopic ultrasound. All tumors of a mixed echogenicity were located in the middle of the gastric wall and have a deep connection with *muscularis propria*. The average size was 28.75 mm.

Table 1. Patient characteristics.

No	Age	Gender	Concomitant Disease	Approximate Size of the Tumor (mm)	Location	Type of the Tumor	History of Bleeding from the Tumor
Case 1	62	K	None	20 mm	between fundus and body of the stomach	3	yes
Case 2	65	M	Hypertension	25 mm	between fundus and body of the stomach	3	no
Case 3	68	M	Hypertension	30 mm	antrum	3	yes
Case 4	77	M	Thrombocytopenia, myelodysplastic syndrome	40 mm	middle of the gastric body	3	no

2.2. Description of the Endoscopic Resection Procedure

All procedures were performed under general anesthesia in a supine position. For the standard endoscopic resection as a first step of the procedure, endoscope GIF-HQ 190 was used. In turn, for the suturing, endoscope GIF 2TH180 (Olympus America, Center Valley, Penn) was applied. All resections were performed by A.R. The procedure began with the injection of indigo carmine solution underneath the mucosal layer and circular incision of the mucosa around the tumor using the Dual Knife (Olympus, Tokyo, Japan) (Figure 3A–B). The next step was the dissection of submucosa. Then, in order to prevent perforation at the cutting site, Apollo OverStitch FM (Austin TX) was used to duplicate the gastric wall below the tumor (Figure 3C–D; Figure 5A–B). Duplication consists of doubling the whole gastric wall just underneath the tumor, which is possible by making them close together, through the sutures (2.0 continuous suture). This leads to the tumor elevation on duplicated folds. The duplication using Apollo OverStitch is starting at the site of previously cut submucosa. After the first duplication of MP, further cutting the muscularis propria above the sutured doubled gastric wall up was performed (Figure 4A–D). When the site below the tumor was completely duplicated, the tumor with muscularis propria and serosa was resected (Figure 5C–E). The whole tumor was removed from the stomach using a standard endoscope.

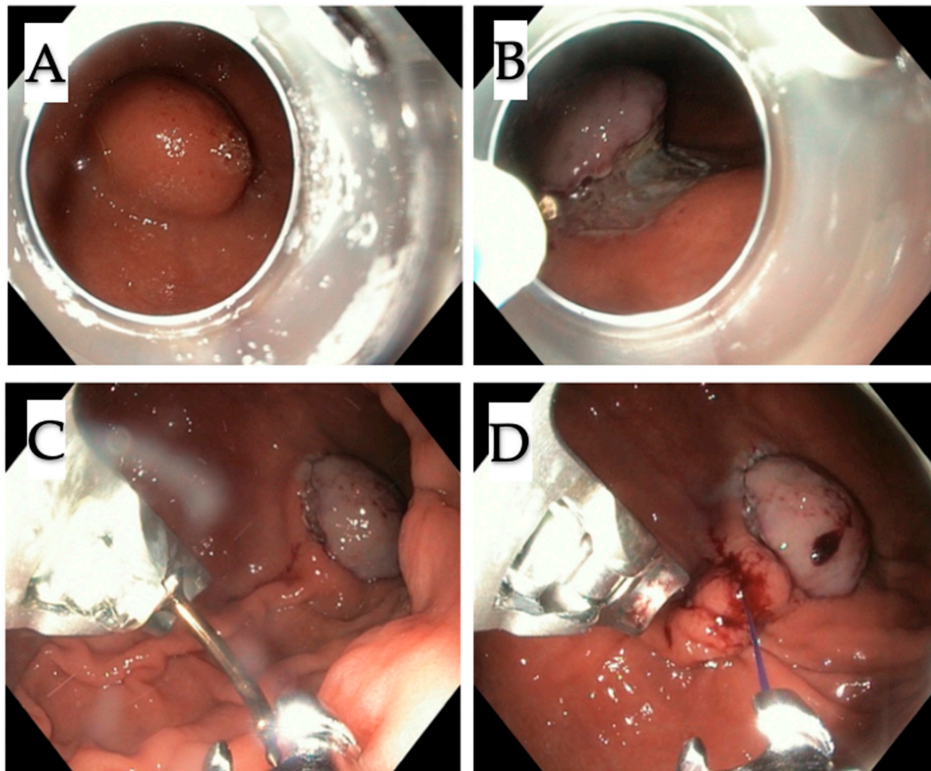


Figure 3. First step of the procedure (case 4). (A,B) Marking the tumor and circular incision around the tumor with submucosal dissection; (C,D) then adjacent folds of the stomach wall with Apollo OverStitch were bringing together. Tumor was partly lifted up, which provided protection against the perforation during further resection.

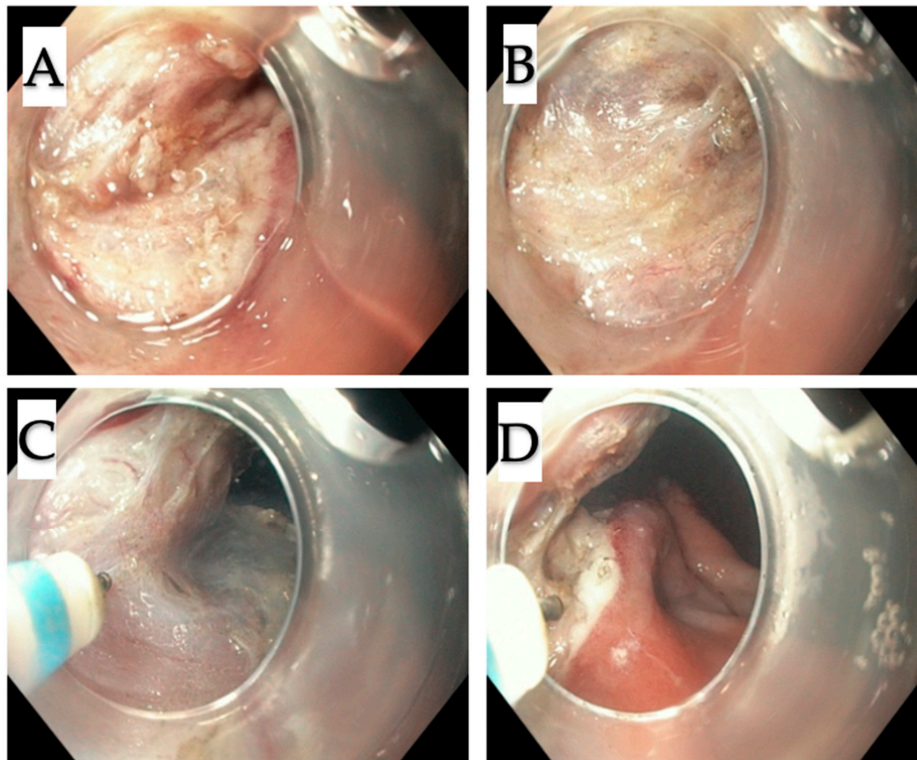


Figure 4. Step two. (A–D) Subsequent layers below the tumor were cut with the incision of muscularis propria.

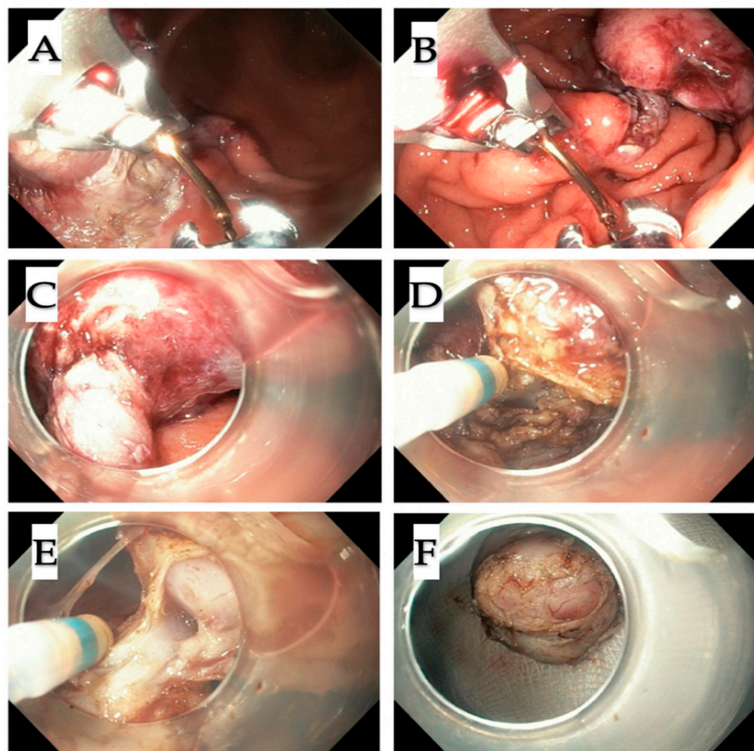


Figure 5. Step three. (A,B) After revealing the connection of the tumor with the deep layer of the muscularis propria, the adjacent gastric folds have been again brought together in another site (C–F) to lift up the resection site, allowed for safe and transmural cut off the tumor; (A,B) successive sutures were inserted (C–F) to enucleate it completely from the MP layer, thus the full-wall resection was performed.

3. Results

All procedures were elective, and the main steps of the resection were alike in all cases. Mean resection time was 107.5 min, however in case of the tumor with the diameter approximately 40 mm, the procedure was extended by about 30 min. There were no adverse events during or after the procedure (adverse events rate 0%). The length of hospital stay was 3 days. The post-procedural observation period was uneventful. Prophylactic antibiotics were administered before all of procedures. In addition, PPI were used for 6 weeks after the procedure. Technical success was 100% and complete resection was confirmed in post-resection material trough pathologic assessment. Resection margin was R0 with a therapeutic success of 100%. All tumors were confirmed to be GIST with <5 mitoses/50 HPF. Based on GEIS guidelines, risk of progression was very-low, therefore adjuvant therapy and follow-up were not required [21]. (Table 2, Figure 6)

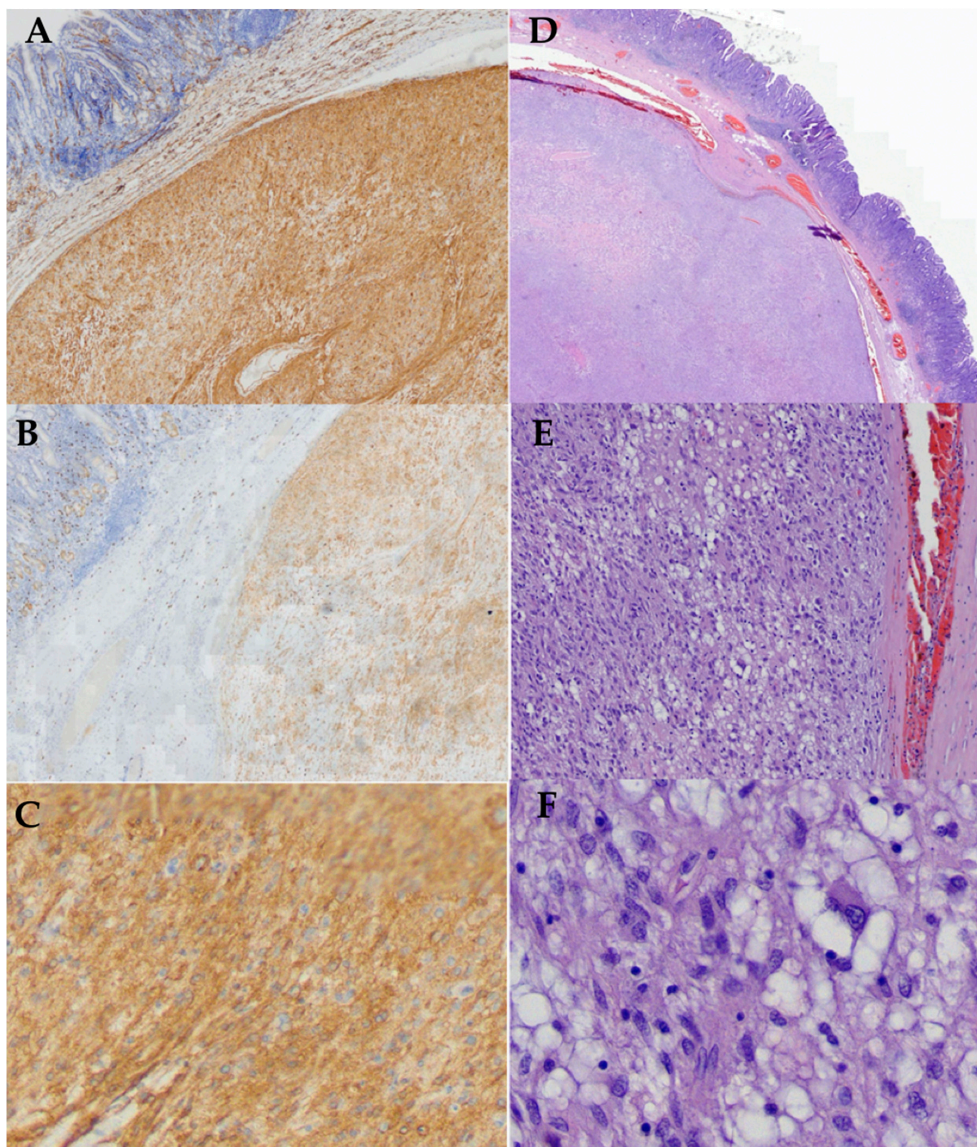


Figure 6. Immunohistochemical markers of the tumors. Membranous and cytoplasmic staining for (A) CD 117 (+), CD 34 (+), DOG-1 (+). (Case 1–4); (B) CD34 (+) strong positive (4×); (C) CD117 (+) mild positive (×4); (D) strong and diffuse expression of DOG1 (+), (D) membranous and cytoplasmic (2×), (E) 10×; (F) 40× H&E—mixed epithelioid/spindle cell morphology with subnuclear vacuoles, eosinophilic cytoplasm and abundant myxoid stroma with thin-walled blood vessels.

Table 2. Results of the treatment, complications, follow-up.

Parameter	Value	
Mean resection time (min)	107.5	
Technical success	ESD tool + Apollo OverStitchFM	4 (100%)
Type of adverse events	none	
Adverse events rate (%)	0	0%
Complete resection; rate (%)	Confirmed in post-resection material (pathologic assessment)	4 (100%)
Resection margin (R); rate (%)	R0	4 (100%)
Therapeutic success	4 (100%)	
Histopathology	Confirmed GIST <5 mitoses / 50 HPF	4 (100%)
NIH risk classification	Very low	4 (100%)
Mean time of hospitalization (days)	3	

Continuous variables were reported using mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables were reported using proportion (%).

4. Discussion

The safety and effectiveness of a hybrid endoscopic technique for gastric GISTs type III, with a diameter between 20 and 40 mm, were evaluated in this study. The optimal treatment of GISTs depends on various factors like the tumor size, presence of metastases and stage of the disease. The additional factor determining further management is the malignancy potential. Despite the malignancy risk estimation supported by pathologic assessment, the resection of tumors significantly increases the chance for cure. Therefore, resection of GISTs is recommended as diagnostic and therapeutic approach [22]. European Society for Medical Oncology (ESMO) and Japanese Society of Clinical Oncology recommend surgical resection GISTs smaller than 20 mm [15,16]. Based on ESMO guidelines, the standard approach to GISTs \geq 20 mm should consider surgical treatment as a first option. In terms of qualification for complementary management, the tumor location should be taken into account. The presence of the tumor with gastric location deprived metastases is related to a very low risk of progression without indication for adjuvant therapy and follow-up [15].

In our group, all patients were qualified for endoscopic treatment after multidisciplinary consensus. As mentioned before, endoscopic resection methods of gastric GISTs include EBL, ESE, ESD and EFTR. However, considering features of the tumor, techniques included EBL, ESE and ESD were not recommended due to possible incomplete resection. Therefore, EFTR as a resection technique of the tumor with a safe margin, was chosen. This method was firstly presented by Suzuki et al. [23] and further studies have confirmed the effectiveness of this resection modality for tumors infiltrating the MP. In two studies, a total of 59 gastric GISTs were endoscopically removed using EFTR without laparoscopic assistance [24,25]. Technically, for the procedure, an endoscopic snare, clips and an endoloop were used. Moreover, the key to the method was performing a controlled perforation [26]. Despite the high effectiveness with the technical success of 100% and a low risk of other complications, this technique seems advanced and time-consuming. In turn, gFTRD (gastric FTRD; Ovesco Endoscopy, Tübingen, Germany) may be other option in terms of cost and availability. Meier et al. [27] resected six gastric GISTs with a diameter of under 20 mm. Complete R0 resection was achieved in three tumors, with a total technical success 89.7% (26/29 of submucosal lesions). This method seems to be less technically demanding than previously described. However, gFTRD is dedicated to diagnostic or therapeutic full-thickness-resection in the case of GISTs < 20 mm. Huang et al. performed endoscopic full-thickness

resection of 13 gastric GISTs with the closure of perforations with metal clips followed by an abdominal paracentesis to decrease the abdominal cavity pressure [20]. For more extensive perforation, the retinal mending method is recommended [26]. Moreover, postoperative gastrointestinal decompression, proton pump inhibitors and antibiotics should be administered to prevent postoperative infection [26]. Currently presented variants of gEFTR may not allow for curable resection. In particular, when the significant MP involvement, extraluminal protrusion or infiltration of the whole gastric wall is expected.

Presented method in this manuscript, it consisted of two main steps. The performance of the incision around the tumor, cutting submucosa and closing neighboring gastric walls in the near of the tumor leading to lift up the lesion and provide the full-thickness wall resection with the pathologic lesion. The application of Apollo OverStitch™ set was expanded beyond bariatric indications, such as suturing after endoscopic resection [28]. However, from available tools, Apollo OverStitch™ set allows for bringing neighboring gastric walls together and resect tumors without the necessity of the perforation performance.

There are couple of limitations of this method. Firstly, current procedure may be related with higher costs and the required technical skills of the endoscopic operator. However, the technical success rate was 100% with no complications during or after the procedure. The limitation of complications occurrence may be related to the fact that in this method the perforation is not performed during the resection due to using a suturing system before the knife cutting. Moreover, hospital stay duration is shorter and general costs are lower than after surgical treatment. It is important to note that therapeutic success rates are comparable to standard surgical treatment, especially in the case of low-risk tumors, when lymph nodes resection is not indicated. In terms of procedure duration, our hybrid approach could be comparable with ESD. However, ESD can only be used for GISTs originating from the superficial MP layer. In addition, major complications such as perforation (8.2%) and bleeding (15.6%) and less common such aspiration pneumonia, venous thromboembolism and air embolism should be taken into account [19]. In turn, the duration time of the presented hybrid technique was lower than surgical procedures, both laparoscopic and classical (107.5 min vs. 147.8 ± 59.3 vs. 139.2 ± 62.1 , respectively) [29].

Additional, for standardization of this method an increment of case volume is necessary. However, it seems to be an alternative method for patients with gastric GISTs type III and size between 20–40 mm, disqualified from surgical treatment.

5. Conclusions

All confirmed GISTs require removal either by standard surgery or alternative endoscopic procedures. There is currently no optimal method to remove gastric GISTs with tumor size of 20 to 40 mm, type III. In the presented hybrid approach patient benefits outweigh its limitations. Due to a small patient population, further studies are necessary to compare treatment modality with other techniques.

Author Contributions: Conceptualization—K.M.P., A.W.-K., A.R.; methodology—K.M.P., A.R., A.W.-K.; validation—K.M.P. Formal Analysis—K.M.P., A.W.-K., A.R.; investigation—A.W.-K., A.R.; data curation—A.R., K.M.P./Writing—original draft preparation, All authors; writing—review & editing—All authors; visualization, K.M.P., A.W.-K., A.R. Supervision—A.R., A.W.-K.; project administration—K.M.P; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Søreide, K.; Sandvik, O.M.; Søreide, J.A.; Giljaca, V.; Jureckova, A.; Bulusu, V.R. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* **2016**, *40*, 39–46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kim, K.M.; Kang, D.W.; Moon, W.S.; Park, J.B.; Park, C.K.; Sohn, J.H.; Jeong, J.S.; Cho, M.Y.; Jin, S.Y.; Choi, J.S.; et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: it's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J. Korean Med. Sci.* **2005**, *20*, 977–984. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Goettsch, W.G.; Bos, S.D.; Breekveldt-Postma, N.; Casparie, M.; Herings, R.M.; Hogendoorn, P.C. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nation-wide study. *Eur. J. Cancer.* **2005**, *41*, 2868–2872. [[CrossRef](#)]
4. Machado-Aranda, D.; Malamet, M.; Chang, Y.J.; Jacobs, M.J.; Ferguson, L.; Silapaswan, S.; Yousif, G.; Kolachalam, R.; Mittal, V.K. Prevalence and management of gastrointestinal stromal tumors. *Am. Surgeon.* **2009**, *75*, 55–60.
5. DeMatteo, R.P.; Gold, J.S.; Saran, L.; Gönen, M.; Liau, K.H.; Maki, R.G.; Singer, S.; Besmer, P.; Brennan, M.F.; Antonescu, C.R. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* **2008**, *112*, 608–615. [[CrossRef](#)]
6. Miettinen, M.; Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2006**, *130*, 1466–1478.
7. Kim, H.H. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J. Gastrointest. Endosc.* **2015**, *7*, 192–205. [[CrossRef](#)]
8. Hwang, J.H.; Rulyak, S.D.; Kimmey, M.B. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* **2006**, *130*, 2217–2228. [[CrossRef](#)]
9. Sekine, M.; Imaoka, H.; Mizuno, N.; Hara, K.; Hijioka, S.; Niwa, Y.; Tajika, M.; Tanaka, T.; Ishihara, M.; Ito, S.; et al. Clinical course of gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dig. Endosc.* **2015**, *27*, 44–52. [[CrossRef](#)]
10. Kim, G.H.; Do Youn Park, S.K.; Kim, D.H.; Kim, D.H.; Choi, C.W.; Heo, J.; Am Song, G. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J. Gastroenterol.* **2009**, *15*, 3376–3381. [[CrossRef](#)]
11. Eckardt, A.J.; Adler, A.; Gomes, E.M.; Jenssen, C.; Siebert, C.; Gottschalk, U.; Martin, K.; Christoph, R.; Thomas, R. Endosonographic large-bore biopsy of gastric subepithelial tumors: A prospective multicenter study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, *24*, 1135–1144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Polkowski, M.; Bergman, J.J. Endoscopic ultrasonography-guided biopsy for submucosal tumors: Needless needling? *Endoscopy* **2010**, *42*, 324–326. [[CrossRef](#)]
13. Larghi, A.; Fuccio, L.; Chiarello, G.; Attili, F.; Vanella, G.; Paliani, G.B.; Napoleone, M.; Rindi, G.; Larocca, L.M.; Costamagna, G.; et al. Fine-needle tissue acquisition from subepithelial lesion using a forward-viewing linear echoendoscope. *Endoscopy* **2014**, *46*, 39–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Philipper, M.; Hollerbach, S.; Gabbert, H.E.; Heikaus, S.; Böcking, A.; Pomjanski, N.; Neuhaus, H.; Frieling, T.; Schumacher, B. Prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and surgical histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* **2010**, *42*, 300–305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Nishida, T.; Hirota, S.; Yanagisawa, A.; Sugino, Y.; Minami, M.; Yamamura, Y.; Otani, Y.; Shimada, Y.; Takahashi, F.; Kubota, T.; et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan: English version. *Int. J. Clin. Oncol.* **2008**, *13*, 416–430. [[CrossRef](#)]
16. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2014**, *25*, 21–26. [[CrossRef](#)]
17. Li, J.; Ye, Y.; Wang, J.; Zhang, B.; Qin, S.; Shi, Y.; He, Y.; Liang, X.; Liu, X.; Zhou, Y.; et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin. J. Cancer Res.* **2017**, *29*, 281–293. [[CrossRef](#)]
18. Shen, C.; Chen, H.; Yin, Y.; Chen, J.; Han, L.; Zhang, B.; Chen, Z.; Chen, J. Endoscopic versus open resection for small gastric gastrointestinal stromal tumors: Safety and outcomes. *Medicine* **2015**, *94*, 376. [[CrossRef](#)]
19. Tan, Y.; Tan, L.; Lu, J.; Huo, J.; Liu, D. Endoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *2*, 115. [[CrossRef](#)]




20. Huang, L.Y.; Cui, J.; Liu, Y.X.; Wu, C.R.; Yi, D.L. Endoscopic therapy for gastric stromal tumors originating from the muscularis propria. *World J. Gastroenterol.* **2012**, *18*, 3465–3471. [[CrossRef](#)]
21. Poveda, A.; del Muro, X.G.; López-Guerrero, J.A.; Cubedo, R.; Martínez, V.; Romero, I.; Serrano, C.; Valverde, C.; Martín-Broto, J. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat. Rev.* **2017**, *55*, 107–119. [[CrossRef](#)]
22. Joensuu, H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum. Pathol.* **2008**, *39*, 1411–1419. [[CrossRef](#)]
23. Suzuki, H.; Ikeda, K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy* **2001**, *33*, 437–439. [[CrossRef](#)]
24. Zhou, P.H.; Yao, L.Q.; Qin, X.Y.; Cai, M.Y.; Xu, M.D.; Zhong, Y.S.; Chen, W.-F.; Zhang, Y.-Q.; Qin, W.-Z.; Hu, J.-W.; et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg. Endosc.* **2011**, *25*, 2926–2931. [[CrossRef](#)]
25. Feng, Y.; Yu, L.; Yang, S.; Li, X.; Ding, J.; Chen, L.; Xu, Y.; Shi, R. Endolumenal endoscopic full-thickness resection of muscularis propria-originating gastric submucosal tumors. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* **2014**, *24*, 171–176. [[CrossRef](#)]
26. Rajan, E.; Song, L.M.W.K. Endoscopic full thickness resection. *Gastroenterology* **2018**, *154*, 1925–1937. [[CrossRef](#)]
27. Meier, B.; Schmidt, A.; Glaser, N.; Meining, A.; Walter, B.; Wannhoff, A.; Riecken, B.; Caca, K. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors with the gFTRD-system: a prospective pilot study (RESET trial). *Surg Endosc* **2019**. [[CrossRef](#)]
28. Kukreja, K.; Chennubhotla, S.; Bhandari, B.; Arora, A.; Singhal, S. Closing the gaps: Endoscopic suturing for large submucosal and full-thickness defects. *Clin. Endosc.* **2018**, *51*, 352–356. [[CrossRef](#)]
29. Shu, Z.B.; Sun, L.B.; Li, J.P.; Li, Y.C.; Ding, D.Y. Laparoscopic versus open resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Chin. J. Cancer Res.* **2013**, *25*, 175–182.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Article

On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs—A Pilot Study

Artur Raiter¹, Katarzyna M. Pawlak^{2,*} , Katarzyna Kozłowska-Petriczko³ , Jan Petriczko⁴ , Joanna Szelemej¹ and Anna Wiechowska-Kozłowska²

¹ Department of Endoscopy, Specialist Hospital of Alfred Sokolowski, 58-309 Wałbrzych, Poland; artur.raiter@outlook.com (A.R.); joannaszelemej@gmail.com (J.S.)

² Endoscopy Unit, Department of Gastroenterology, Ministry of Interior and Administration, ul. Jagiellońska 44, 70-382 Szczecin, Poland; annamwk@wp.pl

³ Department of Gastroenterology and Internal Medicine, SPWSZ Hospital, 70-382 Szczecin, Poland; kasia-petriczko@outlook.com

⁴ Department of Plastic, Endocrine and General Surgery, Pomeranian Medical University, 70-382 Szczecin, Poland; jan.petriczko@gmail.com

* Correspondence: pawlakatarzyna@gmail.com; Tel.: +48-601447543

Abstract: *Background and Objectives:* GISTs (Gastrointestinal stromal tumors) are the most common mesenchymal gastrointestinal tract tumours and are mainly located in the stomach. Their malignant potential depends on size, location, and type. Endoscopic techniques are a less invasive modality for patients not eligible for surgery. ESD (endoscopic submucosal dissection) is mainly used for the removal of smaller GISTs, with intraluminal growth and a more superficial location. Thus, R0 resection capability in some cases may be not sufficient, limited by tumour size, location in the gastric wall, and its connection level with the muscularis propria. In such cases, an endoscopic full-thickness resection can become a new alternative. In this retrospective pilot study, we evaluated ESD and hybrid resection techniques in terms of safety, efficacy, and disease recurrence for selected types of gastric GISTs. *Materials and Methods:* A retrospective comparison was conducted in a group of patients who underwent ESD or a hybrid technique combining endoscopic resection with endoscopic suturing using the OverStitch system (HT) for type II or III gastric GISTs. A total of 21 patients aged 70 ± 8 years underwent endoscopic resection. Seventeen lesions were treated with ESD and four with the HT. *Results:* R0 resection was achieved in all patients treated using HT (type III lesions) and in 53% of those treated with ESD ($p = 0.08$). None of the type III lesions treated with ESD were excised with R0. Lesions treated with R0 ESD resections were significantly smaller (1.76 ± 0.35 cm) than those with R1 ESD resections (2.39 ± 0.40 cm) ($p < 0.01$). The mean lesion size treated with the HT was 2.88 ± 0.85 cm. *Conclusions:* HT may be a new resection modality for large gastric GISTs with high muscularis propria connection grades. Further studies are required to evaluate its safety and efficacy and to form precise inclusion criteria for endoscopic resection techniques.

Keywords: gastric GIST; endoscopic resection; ESD; endoscopic suturing; endoscopic ultrasound



Citation: Raiter, A.; Pawlak, K.M.; Kozłowska-Petriczko, K.; Petriczko, J.; Szelemej, J.; Wiechowska-Kozłowska, A. On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs—A Pilot Study. *Medicina* **2021**, *57*, 625. <https://doi.org/10.3390/medicina57060625>

Academic Editor: Gaetano Gallo

Received: 25 April 2021

Accepted: 7 June 2021

Published: 16 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common mesenchymal lesions of the gastrointestinal (GI) tract, constituting nearly 80% of mesenchymal pathologies [1]. Due to possible malignant transformation [2] and unexpected, rapid growth observed in approximately 3.7% of GISTs, close surveillance and early excision when necessary are the mainstay of management [3].

According to the latest recommendations of the European Society for Medical Oncology, the management of GISTs should include wide excision with confirmed tumour-free margins (R0) as the principal treatment goal for resectable tumours, as it minimises the

recurrence rate [4–6]. Intra-procedural complications, such as tumour ruptures and perforations, also negatively affect prognosis [6]. While surgical laparoscopic wedge resection remains the gold standard for GIST treatment, in case of non-operable lesions of varying circumstance, endoscopic resection, such as endoscopic submucosal dissection (ESD) modalities, is minimally invasive and allows for R0 resection with no complications [7,8].

Factors influencing the choice of resection technique include lesion size, lesion type, and location [5]. The National Comprehensive Cancer Network Guidelines suggest resection of all tumours over 2 cm in diameter or in the case of malignancy suspicion and/or progression during the follow-up period, regardless of the tumour size [9]. For endoscopic resection, it is crucial to evaluate the tumour's relationship to the muscularis propria (MP) and the type of growth according to the Kim classification using endoscopic ultrasound (EUS) [10]. When the connection to the MP is thin and the growth is intraluminal (type I), a safe and effective resection can be performed using a variety of techniques, ranging from endoscopic mucosal resection to ESD [10]. Type II and III GISTs have more profound intramuscular growth and wider connection with the MP, increasing the risk of incomplete resection and perforation during endoscopic resection (Figure 1) [7,10]. Deep resection during ESD, which is necessary to provide adequate excision, is associated with a perforation rate of up to 12% [11–14]. Thus, tumours infiltrating the deeper layers of the stomach wall may limit the clinical usefulness of some techniques [15]. In this study, we retrospectively compared ESD to the endoscopic hybrid resection technique in terms of safety, efficacy, and disease recurrence for selected types of GISTs.

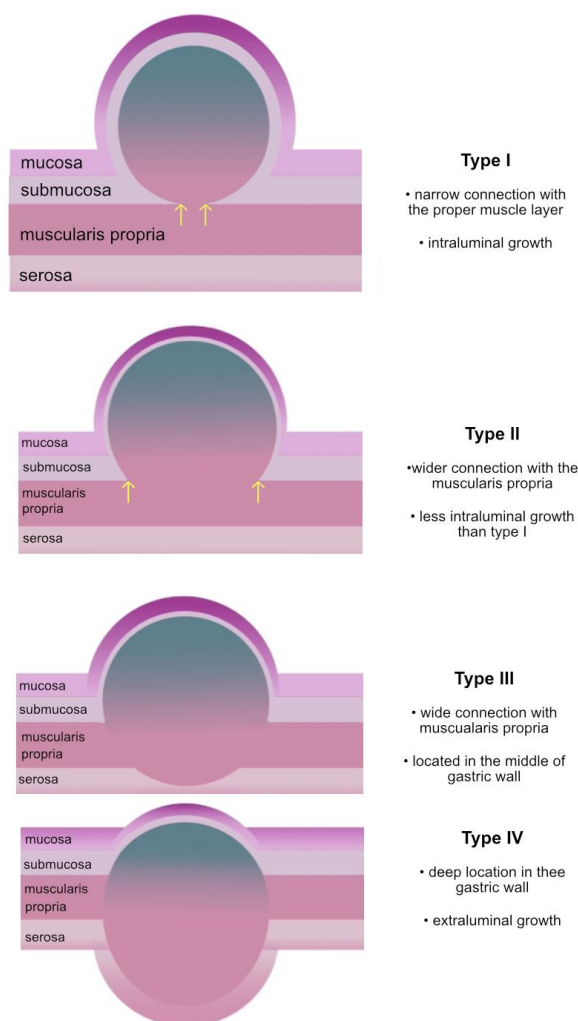


Figure 1. Type of GISTs according to the location in stomach wall (adapted from Kim [10], with permission from Baishideng Publishing Group Inc., 2021).

2. Materials and Methods

This is single-centre, open-label, retrospective case study of consecutive patients who underwent ESD or the endoscopic hybrid resection technique of gastric GISTs between 2017 and 2019. The selection of patients was based on the evaluation of particular clinical features and optimal care of patients after multidisciplinary committee presentation and qualification. All procedures were performed at two endoscopic units (Hospital of the Ministry of Interior and Administration Szczecin, Poland and Specialist Hospital of Alfred Sokolowski, Wałbrzych, Poland). By decision of the local Institutional Review Board in Szczecin (IRB KB/0012/78/11/2020/Z), no formal approval was needed. The study was developed using the STROBE guidelines [16] (Supplementary Material), in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients prior to any procedures.

2.1. Study Group Characteristics

All GISTs were evaluated with EUS and confirmed by EUS-guided biopsy. Systemic staging was based on computed tomography to exclude advanced disease. We include all type II and III GISTs, resected by ESD and hybrid techniques. Patients were retrospectively divided into two groups. Group I comprised all patients who had undergone ESD. Prior to the introduction of the hybrid technique, patients with type III lesions not eligible for surgery were also treated with ESD, thus being included into the first group. After the introduction of the hybrid approach, such patients were offered the option of resection with endoluminal suturing and comprised group II.

Twenty-one patients with gastric type II or III GISTs, with a diameter of >12 and <40 mm and confirmed local disease without metastases or infiltration of surrounding tissues in imaging were included in the study. Patient characteristics and tumour data are presented in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics.

	Overall (n = 21)	ESD (n = 17)	OverStitch (n = 4)	p-Value
Demographics				
Age (mean; SD)	70 (8)	70.5 (8.8)	68 (6.5)	>0.20
Female (n; %)	10 (48%)	9 (53%)	1 (25%)	0.58
Lesion type (n; %)				
II	15 (71%)	15 (88%)	0 (0%)	<0.005 *
III	6 (29%)	2 (12%)	4 (100%)	
Lesion localisation (n; %)				
Body	12 (57%)	11 (65%)	1 (25%)	<0.01 *
Antrum	7 (33%)	6 (35%)	1 (25%)	
Fundus	2 (10%)	0 (0%)	2 (50%)	
Procedural aspects				
R0 resection (n; %)	13 (62%)	9 (53%)	4 (100%)	0.13
Procedure time (min) (mean; SD)	93.1 (45.35)	86.2 (33.9)	122.5 (78.5)	0.15
Lesion size (cm) (mean; SD)	2.21 (0.64)	2.05 (0.49)	2.88 (0.85)	0.016 *
Path result	Confirmed GIST < 5 mitoses/50 HPF (very low risk)			
Adverse events rate (%)	0			

Continuous variables are expressed as the mean (SD) unless otherwise noted as n (%). The p-value was determined by comparing the procedures (OverStitch and ESD) using an independent sample Student's *t*-test, Fisher's exact test, or Pearson's χ^2 , as appropriate. * Boldface type indicates a significant p-value ($p < 0.05$). Abbreviations: ESD, endoscopic submucosal dissection; GIST, gastro-intestinal stromal tumour; HPF, high power field; SD, standard deviation.

2.2. Resection Techniques

All procedures were performed by the same expert endoscopist (A.R.), with prior experience of ESD for upper and lower GI mucosal lesions. Patients were under general anaesthesia while in a supine position. For the ESD, a GIF-HQ190 gastroscope (Olympus Medical Systems, Hamburg, Germany), DualKnife (Olympus), and Coagrasper (Olympus) were used. For the hybrid resection technique, an additional GIF-2TH180 gastroscope (Olympus) and an OverStitch system (Apollo, TX, USA) were used.

All the patients received a standard pre-operative dose of second-generation cephalosporins. ESD was performed according to commonly accepted standards with a clip closure of the defects (Figure 2). The hybrid technique combined elements of ESD with endoscopic endoluminal suturing. The hybrid technique began by marking tumour borders (using electrocautery), followed by an indigo carmine solution injection into the submucosal layer. A standard ESD procedure was continued until the connection with the MP layer was revealed. Next, the standard endoscope (GIF-HQ190) was replaced with the double-channel endoscope (GIF-2TH180) with OverStitch installed. Gastric wall duplication (i.e., doubling the layers of the MP and serosa) was achieved through continuous suture below the tumour (Figure 3a). The muscle layer was then dissected between the lesion and the sutures (Figure 3b). The specimen was removed from the stomach in a single piece through the oesophagus using a standard endoscope and a Roth net (US Endoscopy, STERIS, Mentor, Ohio, USA). The largest lesions were partially secured within the Roth net and also removed in one piece.

R0 was defined as a complete tumour excision, free of residual tumour cells on both the horizontal and vertical margins, confirmed by a qualified pathologist. Additionally, for tumours resected with the ESD technique, R0 was assessed by biopsies of the resection bed. Regarding the hybrid technique, the wide margins achieved during resection did not necessitate additional tissue sampling.

2.3. Outcomes

The primary outcome was a comparison of the efficacy of ESD and hybrid gastric GIST resection in terms of achieving R0. The secondary outcome was the assessment of the effect of lesion size on the rate of R0 resection.

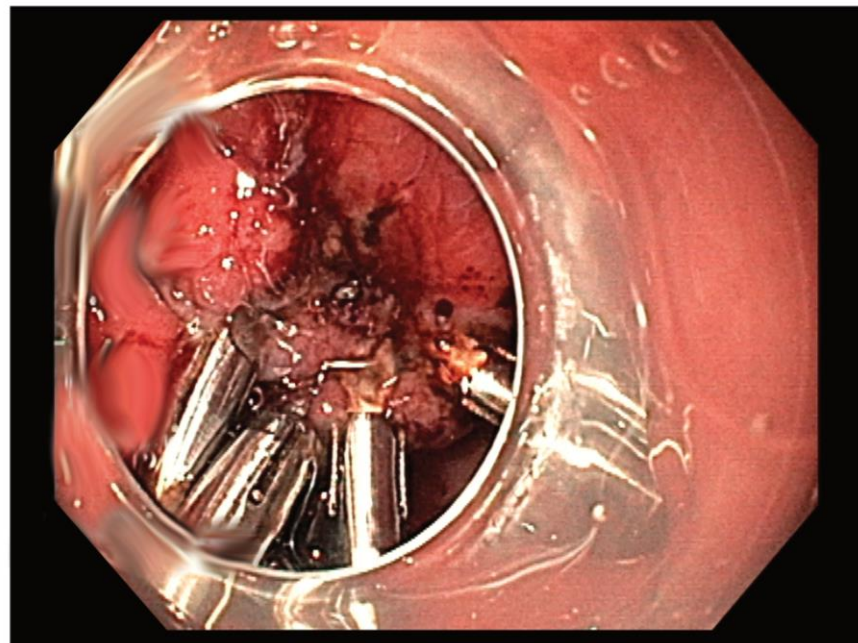


Figure 2. Endoscopic submucosal dissection of gastric GIST with closure of the defect using hemoclips.

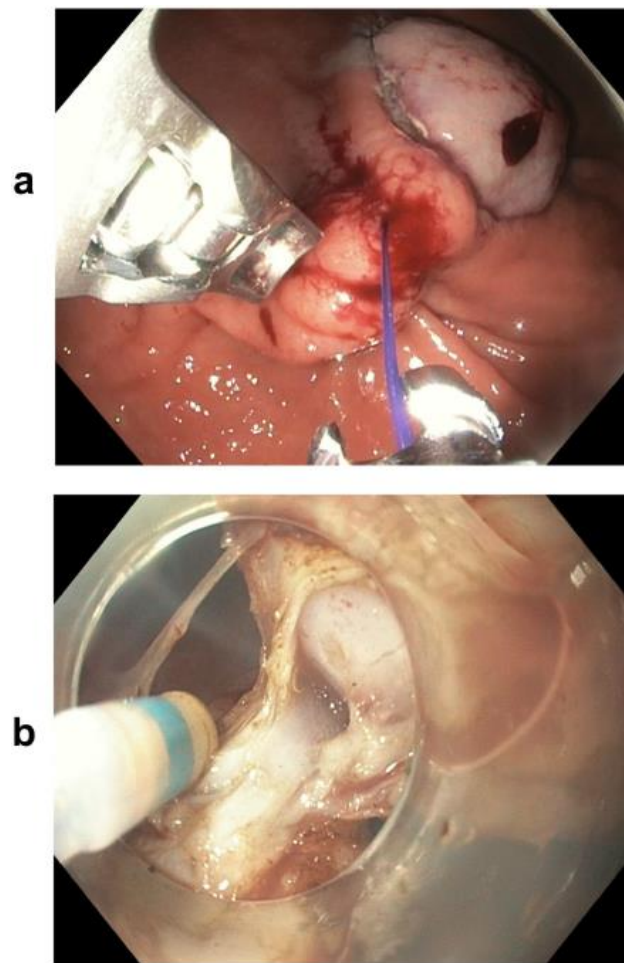


Figure 3. (a) Hybrid resection technique—gastric wall duplication (i.e., doubling the layers of the MP and serosa) through continuous suture below the tumour; (b) hybrid resection technique—the muscle layer was dissected between the lesion and the sutures.

2.4. Statistical Analysis

The Kolmogorov–Smirnov test was used to observe the distribution of variables. Continuous variables are expressed as means \pm standard deviations (SDs). Parametric tests (Student’s *t*-tests and ANOVAs) were used for the assessment of differences between numerical variables with normal distributions, and non-parametric tests (Mann–Whitney or Kruskal–Wallis tests) were used for variables with non-normal distributions. Categorical variables are presented as values and percentages. To evaluate the significance of the associations between categorical variables, Fisher’s exact test and Pearson’s χ^2 test were used. The Spearman correlation test (ρ_S) was used to assess the relationship between two variables. All *p*-values are two sided, and $p < 0.05$ was considered significant. All statistical analyses were performed using STATA 11 (StataCorp., College Station, TX, USA).

3. Results

3.1. Characteristics of the Study Population

A total of 21 patients were included in the analysis. Patient characteristics are shown in Table 1. The average age was 70 ± 8 years, with 11 tumours (52%) diagnosed in male patients. Seventeen lesions were treated using the ESD method and four with the hybrid technique. The mean lesion size in the ESD group was significantly smaller (2.05 ± 0.49 cm) in comparison to that of those treated using the OverStitch system (2.88 ± 0.85 cm). Of the 17 lesions treated with ESD, 11 (65%) were located in the body of the stomach, with the rest in the antrum. In the group treated with hybrid technique, one lesion was located

in the stomach body, one in the antrum, and two in the fundus. All lesions treated with the OverStitch system were type III. In comparison, only two type III lesions (12%) were excised using ESD ($p < 0.001$). No intra-operative or delayed complications were observed in either group.

3.2. Comparison between ESD and the Hybrid Technique

R0 resection, i.e., therapeutic success, was achieved in all the patients treated with the OverStitch system and in 53% (9 of 17) of the patients treated with ESD (Table 1). All lesions treated successfully with ESD (R0 resection) were type II in comparison to lesions treated with the OverStitch, which were all type III ($p < 0.005$) (Figure 4). Furthermore, lesion size in patients treated with ESD with R0 resection (1.76 ± 0.35 cm) differed significantly ($p < 0.005$) from the lesion size in patients with R1 ESD resection (2.39 ± 0.40 cm) (Figure 5). The average ESD procedure time was 86.2 ± 33.9 min, which was shorter than 122.5 ± 78.5 min for the hybrid technique, but these results did not achieve statistical significance. However, ESD procedures that did not achieve R0 resection lasted significantly longer (109 ± 31 min) than those with therapeutic success (66 ± 21 min) ($p < 0.005$). The correlations between procedure time and lesion size in different procedure types are presented in Figure 6. A larger lesion size prolonged the procedure with the highest correlation rate for the OverStitch procedure ($R = 0.95$) followed by ESD R0 resection ($R = 0.7$). In patients with R1 resection, a secondary EFTR of the scar was performed with therapeutic success. All patients presented as disease free at a 12-month follow-up exam. No intra-operative or delayed complications in either group were observed.

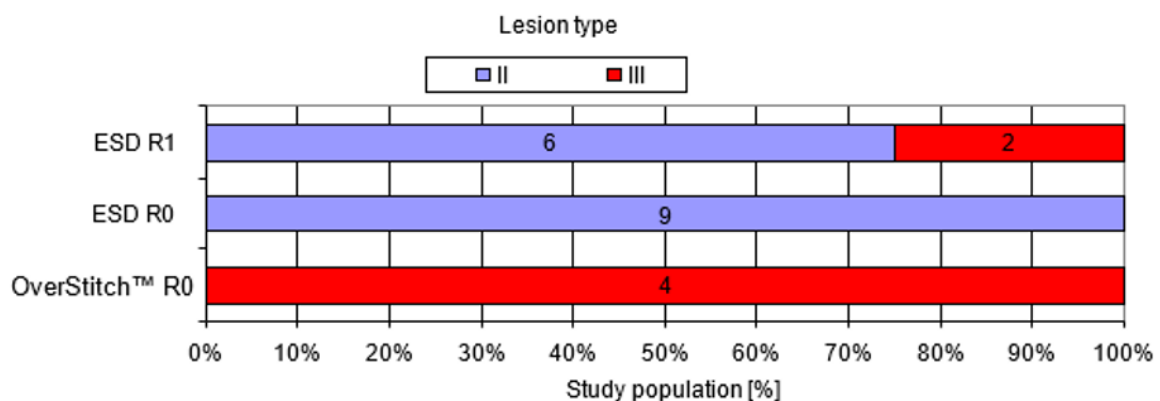


Figure 4. Discrepancies between lesion type and procedure types with (R0) and without (R1) therapeutic success. Abbreviations: ESD, endoscopic submucosal dissection.

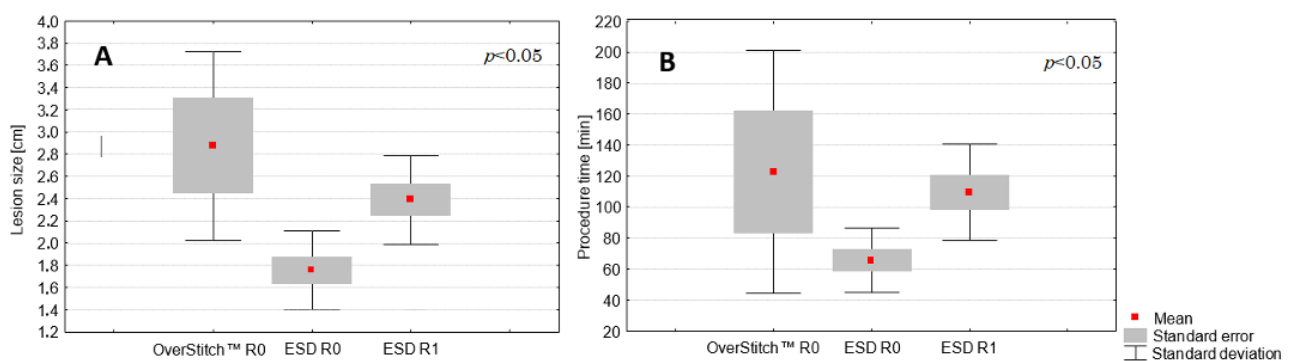


Figure 5. Comparison of the mean lesion size (A) and mean procedure time (B) according to procedure type with (R0) and without (R1) therapeutic success. The p -value was determined using ANOVA's test. Abbreviations: ESD, endoscopic submucosal dissection.

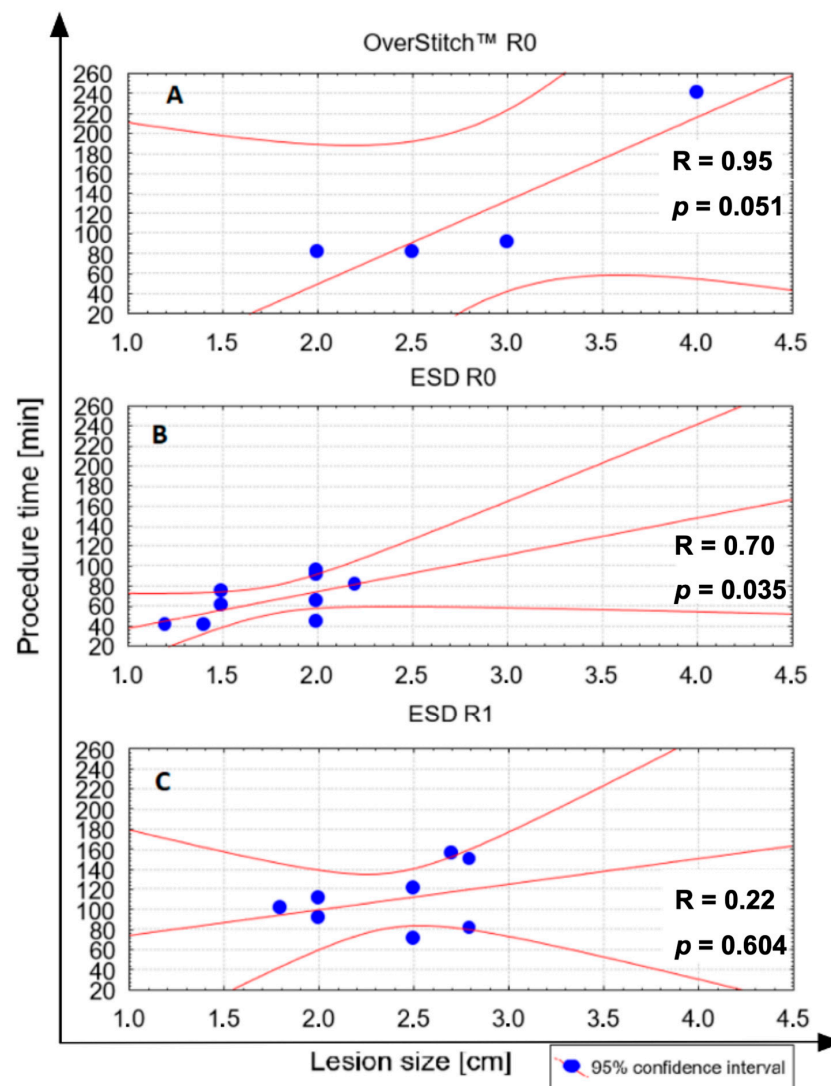


Figure 6. Assessment of the relationship between procedure time and lesion size in terms of selected technique—ESD vs. hybrid technique. (A) Hybrid OverStitch procedure with therapeutic success (R0); (B) ESD procedure with therapeutic success (R0); (C) ESD procedure without therapeutic success (R1). The Spearman’s rank (R) coefficient was calculated to analyse the association between procedure type, lesion size, and procedure time. Abbreviations: ESD, endoscopic submucosal dissection.

4. Discussion

We found that therapeutic success during the initial procedure was achieved in all the tumours treated with HT and in half of the patients treated with ESD. A larger tumour size and a wider connection to the MP (type III tumours) were identified as factors associated with a failure of ESD R0 resections.

The advancements in minimally invasive endoscopic treatment techniques allow for the safe removal of significantly larger GI tumours than before. ESD is a resection method for early tumorous lesions limited to the superficial layers of the intestinal lining. Previously, we reported [11] that a precise pre-procedural evaluation of a tumour/MP connection using EUS was crucial for achieving complete resection. ESD enables an R0 resection of large sub-mucosal tumours, provided that they have a relatively narrow connection with the MP, such as type I tumours. In the case of lesions with a broader connection with the MP (type II and III), it is difficult to achieve a safe R0 resection [11]. A similar correlation was observed by An et al. [12]. Furthermore, recent studies have shown an inverse correlation between the efficacy of endoscopic resection and the diameter of

the tumour. Lee et al. [13] reported that a complete endoscopic resection of GISTs with ESD was not achievable with a mean tumour size of 27.5 mm. Białek et al. [14] assessed ESD in terms of the efficacy of treatment. In tumours connected to the MP, the achieved R0 resection rate was 68.2%, which decreased as lesion type and tumour size increased. Successful R0 resections were predicted by observing no or narrow tumour connections with the underlying MP during EUS (OR = 35.0, 95% CI: 3.7–334.4, $p = 0.001$).

The R0 resection was not achieved in 40% of the type II and in all of the type III tumours within the ESD group. This indicates that in type II lesions that could be resected using standard endoscopic methods, ESD does not guarantee a clean resection margin. This may be due to having only a small margin of tissue removed with the tumour during ESDs. GISTs do not have a well-defined capsule; therefore, in cases of R1 resection, it is necessary to perform scar tissue removal, for example, by using (EFTR) with a dedicated Ovesco[®] set (Tübingen, Germany). By comparison, Shichijo et al. [15] presented the results of an alternative hybrid variant of the EFTR technique using elements of ESD, clipping, and ligating with endoloop. In 62% of the tumours, the resection margins were indeterminate, even in cases of deep resections followed by perforation.

We also found that the size of the tumours successfully treated with ESD (R0) was significantly smaller than in the ESD-R1 group. On the other hand, the mean tumour size treated with the Apollo OverStitch system (R0 resections) was significantly larger, up to 40 mm. We speculate that, when using HT, even larger lesions may be amenable to R0 endoscopic resection. In our study, we limited the size of resection lesions to 40 mm in order to be able to remove them through the oesophagus as one piece.

Several studies evaluating ESD efficacy have estimated recurrence rates up to 6.7% [14,16–18]. Furthermore, the long-term efficacy of GIST removal by ESD is controversial, especially in cases of gastric wall defects and tumour ruptures [19]. The most common complications include perforations, which occur in 1.2–9.7% of cases, and bleeding (up to 15% cases) [12,14,15,17,18,20–23].

In our study, we observed neither early nor delayed complications in either of the groups. Therefore, the hybrid technique was chosen for the removal of the largest and most difficult lesions with wider MP connections. Duplication of the stomach wall under the tumour is essential for providing a safe plane for dissection between the duplicated stomach wall and the tumour, thereby effectively preventing perforation and bleeding. Moreover, the technique ensures a safe excision of the lesion with an appropriately wide margin of the surrounding tissue. This increases the likelihood of an R0 pathology evaluation and reduces the recurrence rate, as observed in our follow-up.

The hybrid approach does have some limitations, including increased cost and longer surgical times. An average ESD procedure was significantly quicker to complete (86.2 ± 33.9 vs. 122.5 ± 78.5 min), which was due to larger lesion sizes, wider MP connections, and the need to change endoscopes during the hybrid procedure. The hybrid technique costs nine times more than a standard ESD and requires a highly skilled endoscopist; however, in comparison, the surgical approach is invasive, even more time consuming, and expensive. Moreover, the therapeutic success rates of hybrid endoscopic techniques are comparable to those of standard surgical treatments [24]. Preventing perforations during hybrid resections also contributes to shorter post-procedure hospital stays [23,25,26], especially in comparison with other previously reported multi-device EFTR techniques, which create controlled perforations [23,26].

There are limitations of this study. First, retrospective studies have the inherent potential for bias and data incompleteness. However, as we focus on advanced resection methods, we keep a carefully collected patient database and perform dedicated follow-ups of all our patients. Second, the sample size is relatively small. This is related to the included tumour types (II and III) and the infrequent occurrence of such lesions. Initially, such patients were qualified for surgical excisions, but as the hybrid method is novel and not recommended as a first-line treatment, patients included in our study were those who had been disqualified from a surgical approach. Nonetheless, our results show that ESD does

not result in R0 in up to 40% of cases as shown in other studies. More importantly, the large success rate of R0 in larger lesions supports the notion that proceeding primarily with this technique in most lesions would result in higher R0 rates and avoid secondary HT to complete resection in cases of R1.

5. Conclusions

The hybrid technique combining endoscopic resection and endoluminal suturing appears to be a potential alternative for gastric GISTs with a large size and high MP connection grades (type > I), with advantages over ESD. Further studies are needed to evaluate the safety and efficacy of the procedure and to form precise inclusion criteria for the hybrid procedure as an alternative treatment to surgical resection.

6. What Is Known

- Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common mesenchymal lesions of the gastrointestinal tract, constituting nearly 80% of mesenchymal pathologies.
- Due to possible malignant transformation and unexpected, rapid growth, close surveillance and early excision are the mainstay of management.
- The less invasive procedure includes various endoscopic resection techniques, such as ESD, EFTR, and STER.

7. What We Found

- The hybrid technique combining endoscopic resection and endoluminal suturing appears to be a potential alternative for selected gastric GISTs with a large size and a high MP connection grade (type > I), with advantages over ESD.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/medicina57060625/s1>. Supplementary File 1: STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies.

Author Contributions: Conceptualization, A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P. methodology A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P., J.S.; formal analysis, A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P.; investigation A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P. data curation, A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P.; writing—original draft preparation, A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P., J.S. writing—review and editing, A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P.; visualization, A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P.; supervision A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P. project administration, A.R., A.W.-K., K.M.P., K.K.-P., J.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board in Szczecin (IRB KB/0012/78/11/2020, 02.11.2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Burch, J.; Ahmad, I. Gastrointestinal Stromal Cancer. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554541/> (accessed on 9 July 2020).
2. Yoo, I.K.; Cho, J.Y. Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Stromal Tumors in the Upper Gastrointestinal Tract. *Clin. Endosc.* **2020**, *53*, 383–384. [[CrossRef](#)]
3. Nishida, T.; Hirota, S.; Yanagisawa, A.; Sugino, Y.; Minami, M.; Yamamura, Y.; Otani, Y.; Shimada, Y.; Takahashi, F.; Kubota, T. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumour (GIST) in Japan: English version. *Int. J. Clin. Oncol.* **2008**, *13*, 416–430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Casali, P.; Abecassis, N.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Bonvalot, S.; Boukovinas, I.; Bovee, J.; Brodowicz, T.; Broto, J.; et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2018**, *29*, iv68–iv78. [[CrossRef](#)]
5. Rutkowski, P.; Skoczylas, J.; Wisniewski, P. Is the Surgical Margin in Gastrointestinal Stromal Tumors Different? *Visc. Med.* **2018**, *34*, 347–352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lee, C.M.; Park, S. Laparoscopic techniques and strategies for gastrointestinal GISTs. *J. Vis. Surg.* **2017**, *3*, 62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Marcella, C.; Shi, R.H.; Sarwar, S. Clinical Overview of GIST and Its Latest Management by Endoscopic Resection in Upper GI: A Literature Review. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2018**, *2018*, 6864256. [[CrossRef](#)]
8. Akahoshi, K.; Oya, M.; Koga, T.; Shiratsuchi, Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 2806–2817. [[CrossRef](#)]
9. von Mehren, M.; Kane, J.M.; Bui, M.M.; Choy, E.; Connelly, M.; Dry, S.; Ganjoo, K.N.; George, S.; Gonzalez, R.J.; Heslin, M.J.; et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **2020**, *18*, 1604–1612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Kim, H.H. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J. Gastrointest. Endosc.* **2015**, *7*, 192–205. [[CrossRef](#)]
11. Pawlak, K.M.; Raiter, A.; Kozłowska-Petriczko, K.; Szelemej, J.; Petriczko, J.; Wojciechowska, K.; Wiechowska-Kozłowska, A. Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD—a New Alternative? *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1776. [[CrossRef](#)]
12. An, W.; Sun, P.-B.; Gao, J.; Jiang, F.; Liu, F.; Chen, J.; Wang, D.; Li, Z.-S.; Shi, X.-G. Endoscopic submucosal dissection for gastric gastrointestinal stromal tumors: A retrospective cohort study. *Surg. Endosc.* **2017**, *31*, 4522–4531. [[CrossRef](#)]
13. Lee, I.L.; Lin, P.Y.; Tung, S.Y.; Shen, C.-H.; Wei, K.L.; Wu, C.S. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tu-mours originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* **2006**, *38*, 1024–1028. [[CrossRef](#)]
14. Białek, A.; Wiechowska-Kozłowska, A.; Pertkiewicz, J.; Polkowski, M.; Milkiewicz, P.; Karpińska, K.; Ławniczak, M.; Starzyńska, T. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest. Endosc.* **2012**, *75*, 276–286. [[CrossRef](#)]
15. Shichijo, S.; Uedo, N.; Yanagimoto, Y.; Yamamoto, K.; Kono, M.; Fukuda, H.; Shimamoto, Y.; Nakagawa, K.; Ohmori, M.; Arao, M.; et al. Endoscopic full-thickness resection of gastric gastrointestinal stromal tumor: A Japanese case series. *Ann. Gastroenterol.* **2019**, *32*, 593–599. [[CrossRef](#)]
16. Santos-Antunes, J.; Baldaque-Silva, F.; Marques, M.; Lopes, J.; Carneiro, F.; Macedo, G. Real-life evaluation of the safety, efficacy and therapeutic outcomes of endoscopic submucosal dissection in a Western tertiary centre. *United Eur. Gastroenterol. J.* **2018**, *6*, 702–709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Li, Q.L.; Yao, L.Q.; Zhou, P.H.; Xu, M.D.; Chen, S.Y.; Zhong, Y.S.; Zhang, Y.Q.; Chen, W.F.; Ma, L.L.; Qin, W.Z. Submucosal tumours of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: A large study of endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest. Endosc.* **2012**, *75*, 1153–1158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Liu, B.-R.; Song, J.-T.; Qu, B.; Wen, J.-F.; Yin, J.-B.; Liu, W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg. Endosc.* **2012**, *26*, 3141–3148. [[CrossRef](#)]
19. Balde, A.I.; Chen, T.; Hu, Y.; Liu, H.; Gong, W.; Yu, J.; Zhen, L.; Li, G. Safety analysis of laparoscopic endoscopic cooperative surgery versus endoscopic submucosal dissection for selected gastric gastrointestinal stromal tumors: A propensity score-matched study. *Surg. Endosc.* **2016**, *31*, 843–851. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Hwang, J.C.; Kim, J.H.; Kim, J.H.; Shen, J.Y.; Shen, K.M.; Shen, S.W. Endoscopic resection for the treatment of gastric subepithelial tumours originated from the muscularis propria layer. *Hepatogastroenterology* **2009**, *56*, 1281–1286.
21. Białek, A.; Wiechowska-Kozłowska, A.; Pertkiewicz, J.; Karpińska, K.; Marlicz, W.; Milkiewicz, P.; Starzyńska, T. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of neoplastic lesions in the gastrointestinal tract. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 1953–1961. [[CrossRef](#)]
22. Hulagu, S.; Senturk, O.; Aygün, C.; Kocaman, O.; Çelebi, A.; Konduk, T.; Koc, D.; Sirin, G.; Korkmaz, U.; Duman, A.E.; et al. Endoscopic submucosal dissection for premalignant lesions and noninvasive early gastrointestinal cancers. *World J. Gastroenterol.* **2011**, *17*, 1701–1709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Meier, B.; Schmidt, A.; Glaser, N.; Meining, A.; Walter, B.; Wannhoff, A.; Riecken, B.; Caca, K. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumours with the gFTRD-system: A prospective pilot study (RESET trial). *Surg. Endosc.* **2020**, *34*, 853–860. [[CrossRef](#)]
24. Pang, T.; Zhao, Y.; Fan, T.; Hu, Q.; Raymond, D.; Cao, S.; Xu, G. Comparison of Safety and Outcomes between Endoscopic and Surgical Resections of Small (≤ 5 cm) Primary Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *J. Cancer.* **2019**, *10*, 4132–4141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Kukreja, K.; Chennubhotla, S.; Bhandari, B.; Arora, A.; Singhal, S. Closing the Gaps: Endoscopic Suturing for Large Submucosal and Full-Thickness Defects. *Clin. Endosc.* **2018**, *51*, 352–356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Rajan, E.; Song, L.M.W.K. Endoscopic Full Thickness Resection. *Gastroenterol.* **2018**, *154*, 1925–1937.e2. [[CrossRef](#)]

Artur Raiter¹, Katarzyna Monika Pawlak², Anna Wiechowska-Kozłowska²

¹Zakład Endoskopii Zabiegowej, Szpital Specjalistyczny im. dr Alfreda Sokołowskiego w Wałbrzychu
²Oddział Gastroenterologii, Pracownia Endoskopii, Szpital MSWiA w Szczecinie

Metody endoskopowego leczenia guzów stromalnych żołądka

Endoscopic methods in the treatment of gastric GIST

STRESZCZENIE

Guzy stromalne (GIST) żołądka należą do zmian podśluzówkowych o możliwym potencjale nowotworowym i stanowią 0,1–0,3% wszystkich zmian złośliwych przewodu pokarmowego. Nadrzędnym badaniem w diagnostyce różnicowej, pozwalającym jednocześnie na określenie charakteru zmiany i ryzyka złośliwości jest badanie endoskopowej ultrasonografii z biopsją (EUS). Dodatkowo endosonograficzna ocena jest kluczowa w kwalifikacji

GIST do wybranej techniki resekcji endoskopowej, z określeniem stopnia połączenia guza z mięśniówką właściwą żołądka. Dostępne techniki endoskopowe pozwalają na bezpieczną i doszczętną resekcję GIST żołądka, dając mniej inwazyjną alternatywę dla standardowego leczenia chirurgicznego metodą klinowej resekcji laparoskopowej.

Gastroenterologia Kliniczna 2020, tom 12, nr 2, 1–9

Słowa kluczowe: GIST, endoskopowa resekcja, EUS, system szycia endoskopowego

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) as submucosal lesions (SEL) with possible neoplastic potential represent 0.1–0.3% of all malignant lesions of the gastrointestinal tract. Endoscopic ultrasound with biopsy (EUS) is crucial in the differential diagnosis of SEL and allows the determination of the tumor character and estimate the risk of malignancy. Moreover, endosonographic evaluation is the

key to the choice of endoscopic resection technique, by determining the GIST connection with muscularis propria of the stomach wall. The available endoscopic methods allow for safe and complete gastric GIST resection, providing a less invasive alternative to the current surgical approach.

Gastroenterologia Kliniczna 2020, tom 12, nr 2, 1–9

Key words: GIST, endoscopic resection, endosonography, endoluminal suturing system

CHARAKTERYSTYKA GUZÓW STROMALNYCH

Guzy stromalne (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) należą do zmian podśluzówkowych (SML, *submucosal lesion*) o możliwym potencjale nowotworowym i stanowią 0,1–3% wszystkich zmian złośliwych przewodu pokarmowego [1, 2]. Częstość ich występowania jest taka sama u obu płci i szacuje się na około 10–20 przypadków na milion [3, 4]. Choć wśród guzów podścieliskowych przeważają zmiany sporadyczne, wyróżnia się także GIST dziedziczne autosomalnie dominująco [5]. Poza różniącym

je czynnikiem dziedzicznym, obie te formy są zbliżone fenotypowo i molekularnie [6]. W przypadku dziedzicznych GIST, około 5% występuje u pacjentów z zespołem neurofibromatozy typu 1 oraz w triadzie Carneya u młodych kobiet [7].

Zdecydowana większość guzów stromalnych jest bezobjawowa i najczęściej wykrywana przypadkowo w trakcie rutynowej endoskopii. Do manifestacji klinicznych GIST mogą należeć objawy krwawienia do światła przewodu pokarmowego, rzadziej dyskomfort oraz dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej. Wraz ze wzrostem

Adres do korespondencji:

Katarzyna Monika Pawlak
Oddział Gastroenterologii
Pracownia Endoskopii,
Szpital MSWiA
ul. Jagiellońska 44,
70–382 Szczecin
e-mail: pawlakatarzyna@gmail.com

zmiany w okolicach, takich jak część przedodźwiernikowa czy wpust żołądka, mogą wystąpić objawy „efektu masy” [8, 9].

Histologicznie, GIST wywodzą się ze śródmiąższowych komórek rozrusznikowych *Cajala*, zlokalizowanych pomiędzy komórkami błony mięśniowej właściwej, a większość z nich stanowi guzy wrzecionowatokomórkowe, rzadziej nabłonkowe lub mieszane [10]. Diagnostyka różnicowa guzów stromalnych bazuje przede wszystkim na wyniku badania immunohistochemicznego, w którym uwzględnia się aktywność kinazy tyrozynowej (KIT) oraz DOG1 — białka przezbłonowego kanału chlorkowego aktywowanego jonami wapnia [11–13]. Kolejnym kluczowym elementem diagnostycznym jest określenie indeksu mitotycznego w oparciu o ocenę aktywności antygenu jądrowego — Ki-67. Jako marker proliferacji komórek jest uważany za predyktor wznowy w przypadku wysokich jego wartości [10].

DIAGNOSTYKA GUZÓW STROMALNYCH ŻOŁĄDKA

Guzy stromalne jako zmiany najczęściej bezobjawowe wykrywane są przypadkowo w trakcie badań endoskopowych lub obrazowych jamy brzusznej, jak tomografia komputerowa, czy badanie rezonansu magnetycznego. Kluczowy element diagnostyki stanowi endoskopowa ultrasonografia (EUS, *endoscopic ultrasound*), która pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania na podstawie wyniku badania histopatologicznego biopsji. Ze względu na możliwość dokładnej oceny warstwy mięśniowej właściwej, z której wywodzą się guzy stromalne, endosonografia jest jedynym badaniem obrazowym pozwalającym na ocenę typu GIST, który jest podstawą kwalifikacji do resekcji endoskopowej [8, 14].

Endosonograficznie guzy stromalne żołądka są hipoechogennymi, homogennymi, litymi zmianami wywodzącymi się z czwartej warstwy ściany żołądka — *muscularis propria* [15–17]. Wśród morfologicznych cech GIST wysokiego ryzyka wyróżniono: rozmiar guza ponad 2 cm, nieregularne granice, niejednorodny wzorek echa, przestrzenie bez-echowe, ogniska echogeniczne oraz progresję

zmiany [8]. Ocena czynników wysokiego ryzyka czy możliwej wznowy wynika z biopsji i wartości Ki-67, a cechy endoskopowe mogą być czynnikami dodatkowymi.

Klasyfikacja GIST wyróżnia typy guzów w zależności od ryzyka złośliwości [9, 18]. Zaledwie 10–30% GIST stanowi zmiany wysokiego ryzyka, a przynależność do danej grupy ryzyka zależy przede wszystkim od wielkości zmiany, indeksu mitotycznego oraz lokalizacji (tab. 1) [9, 19, 20]. Co więcej, niezależnym od lokalizacji, niekorzystnym predyktorem jest pęknięcie guza. Ocena stopnia ryzyka znalazła zastosowanie w ustaleniu postępowania i ewentualnej dalszej kontroli.

KWALIFIKACJA DO RESEKCJI ENDOSKOPOWEJ NA PODSTAWIE TYPU GIST

Najistotniejszymi cechami w kwalifikacji GIST do różnych technik resekcyjnych są: określenie położenia w ścianie żołądka oraz połączenia z *muscularis propria*. Cechy te zostały uwzględnione w klasyfikacji Kim i wsp. [21], która wyodrębnia cztery typy guzów stromalnych. Zmiany o typie I łączą się wąskim pasmem z błoną mięśniową właściwą, w przeciwieństwie do zmian typu II o nieco szerszym połączeniu. Zarówno typ I jak i II są zlokalizowane bardziej intraluminalnie i wypuklają się do światła żołądka. Zmiany o typie III położone są głębiej w ścianie żołądka i łączą się szerokim pasmem z *muscularis propria*. Natomiast GIST typu IV rosną głównie ekstraluminalnie, dając ewidentną protruzję błony surowiczej do jamy otrzewnej [14] (ryc. 1).

Poza typem zmiany, przy kwalifikacji do wybranej metody resekcyjnej powinny być także uwzględniane wielkość i wskaźnik mitotyczny [22–24]. W większości przypadków, w dalszym ciągu zabieg chirurgiczny jest postępowaniem z wyboru i polega na laparoskopowej, klinowej/miejscowej resekcji guza w granicach zdrowych tkanek bez resekcji odpowiadającego spływu chłonnego (przerzuty do węzłów chłonnych występują sporadycznie) [25, 26]. W przypadku zmian nawrotowych, pierwotnie trudnych resekcyjnie lub z obecnością przerzutów stosowane jest leczenie systemowe inhibitorami kinazy tyrozynowej [25–27].

Tabela 1. Zmodyfikowana klasyfikacja ryzyka według Fletchera w modyfikacji Miettinen [9, 11]

Kategoria ryzyka	Wielkość guza (cm)	Indeks mitotyczny (na 50 hpfs)	Lokalizacja zmiany
Bardzo małe ryzyko	< 2	≤ 5	Każda
Małe ryzyko	2,1–5,0	≤ 5	Każda
Pośrednie ryzyko	2,1–5,0	5	Żołądek
	5	6–10	Każda
	5,1–10	≤ 5	Żołądek
Duże ryzyko	Każda	Każdy	Pęknięcie/rozerwanie guza
	10	Każdy	Każda
	Każda	10	Każda
	5,0	5	Każda
	2,1–5,0	5	Poza żołądkiem
	5,1–10	≤ 5	Poza żołądkiem



Rycina 1. Endosonograficzna ocena GIST z biopsją pod kontrolą EUS

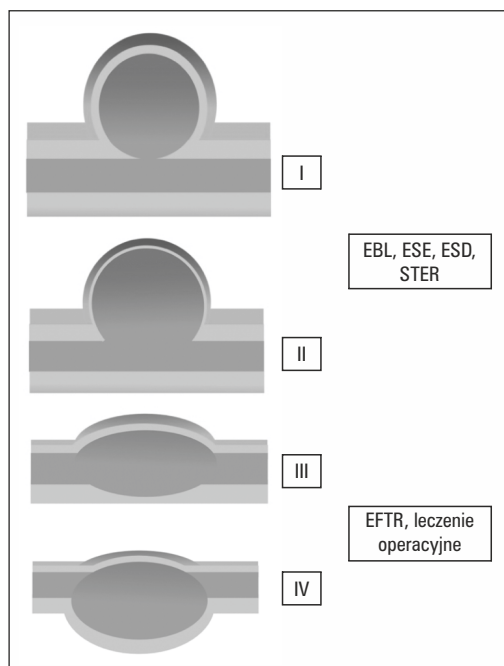
TECHNIKI RESEKCJI ENDOSKOPOWEJ GIST

Wraz z rozwojem technik endoskopowych, w przypadku niektórych GIST, możliwa jest resekcja endoskopowa z ustaleniem strategii dalszego postępowania na podstawie wyniku badania materiału pooperacyjnego [8, 14, 28]. Dlatego kluczowym elementem

zabiegu endoskopowego, poza doszczętnym usunięciem zmiany, jest możliwość odzyskania jej w całości do badania histopatologicznego, którą determinuje szerokość przełyku. Średnica zmian nie może zatem przekraczać 4 cm [14, 29–39]. Jak wspomniano, wybór metody resekcji endoskopowej jest uzależniony od wielkości i typu zmiany według klasyfikacji Kima [21, 40]. Obecnie stosuje się techniki endoskopowej mukozektomii z ligacją (EMR-L, *endoscopic mucosal resection with ligation*), endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD, *endoscopic submucosal resection*), podśluzówkowej resekcji tunelowej (STER, *submucosal tunneling endoscopic resection*), endoskopowej resekcji pełnościennej (EFTR, *endoscopic full-thickness resection*), a także modyfikacje tych metod [8, 14, 28].

Endoskopowa mukozektomia

Endoskopowa mukozektomia w połączeniu z ligacją (opaskowaniem zmiany) (ryc. 3) jest możliwa jedynie w przypadku zmian typu I, o wielkości do 0,4–0,5 cm [29–34]. Ograniczeniem tej metody jest nie tylko szerokość nasadki (zwykle około 1 cm), ale też stopień związania GIST z błoną mięśniową właściwą. Dlatego doszczętna resekcja jest możliwa w przypadku zmian, których maksymalny rozmiar wraz z pokrywającą je błoną śluzową jest mniejszy od 1 cm i zmiany te wywodzą się z najbardziej wewnętrznej warstwy *muscularis propria*. Cechy te umożliwiają aplikację opaski z na-



Rycina 2. Klasyfikacja wyodrębniająca typy GIST w zależności od ich lokalizacji w ścianie żołądka i połączenia z *muscularis propria*. Kim i wsp. [21], modyfikacja własna [14] **objaśnienia skrótów**

stępową resekcją zmiany bez wytworzenia perforacji. Z praktycznego punktu widzenia, w technice tej należy unikać podstrzykiwania zmiany, ponieważ GIST jako guzy związane z *muscularis propria* nie unoszą się, robi to jedynie błona śluzowa ponad nimi i wokół nich, co uniemożliwia ich resekcję tą metodą [8].

Endoskopowa dyssekcja podśluzkowa

Endoskopowa dyssekcja podśluzkowa jest stosowana w resekcji GIST typu I i II według Kima. Technicznie jest znacznie trudniejsza niż EMR, a uzyskanie doszczędności R0 wyciętej zmiany jest tym trudniejsze im zmiana jest większa i im szerzej łączy się z *muscularis propria* [41]. Co więcej, nawet przy makroskopowej doszczędności zabiegu, jej weryfikacja histopatologiczna może być utrudniona [28], co jest związane z tym, że guzy stromalne nie mają zdefiniowanej torebki właściwej, dlatego histopatologicznie doszczędność w dużej mierze jest oceniana na podstawie obecności w preparacie otaczającej prawidłowej błony śluzowej i mięśniowej właściwej [8–13, 42]. Dodatkowo technika dyssekcji podśluzkowej, w porównaniu z EMR, wiąże się z wyższym ryzykiem

powikłań. Wśród najczęstszych obserwuje się odroczone krwawienie oraz perforację śródzbiegową i odroczoną, co wynika z konieczności głębokiego wycięcia zmiany i często braku możliwości zupełnego zamknięcia ubytku otaczającą błoną śluzową [41–47].

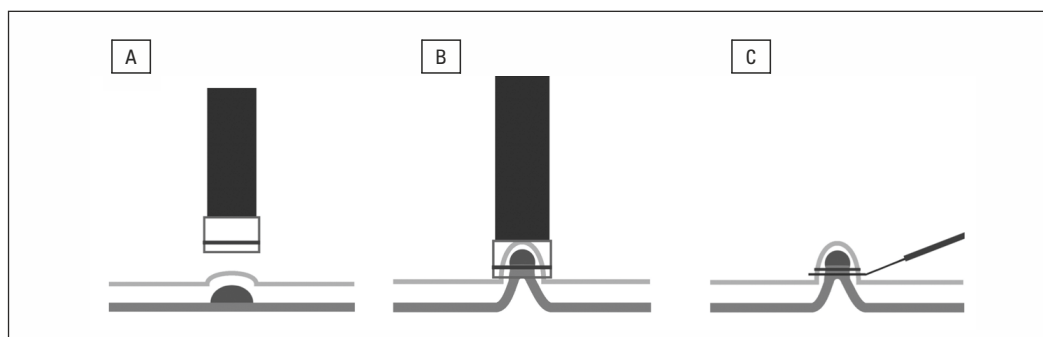
Endoskopowa resekcja tunelowa

Endoskopowa resekcja tunelowa polega na wytworzeniu tunelu podśluzkowego wokół zmiany, analogicznie do zabiegu przezustnej endoskopowej miotomii (POEM, *peroral endoscopic myotomy*) odpreparowaniu śluzówki od zmiany i wycięciu zmiany z szerokimi marginesami mięśniowymi nawet głęboko w kierunku ekstraluminalnym. Pozwala to na usunięcie zmian nawet szeroko związanych z błoną mięśniową właściwą. Zastosowanie tej metody znalazło miejsce w resekcji zmian o lokalizacji w obrębie wpustu żołądka, a najczęściej zlokalizowanych w przełyku.

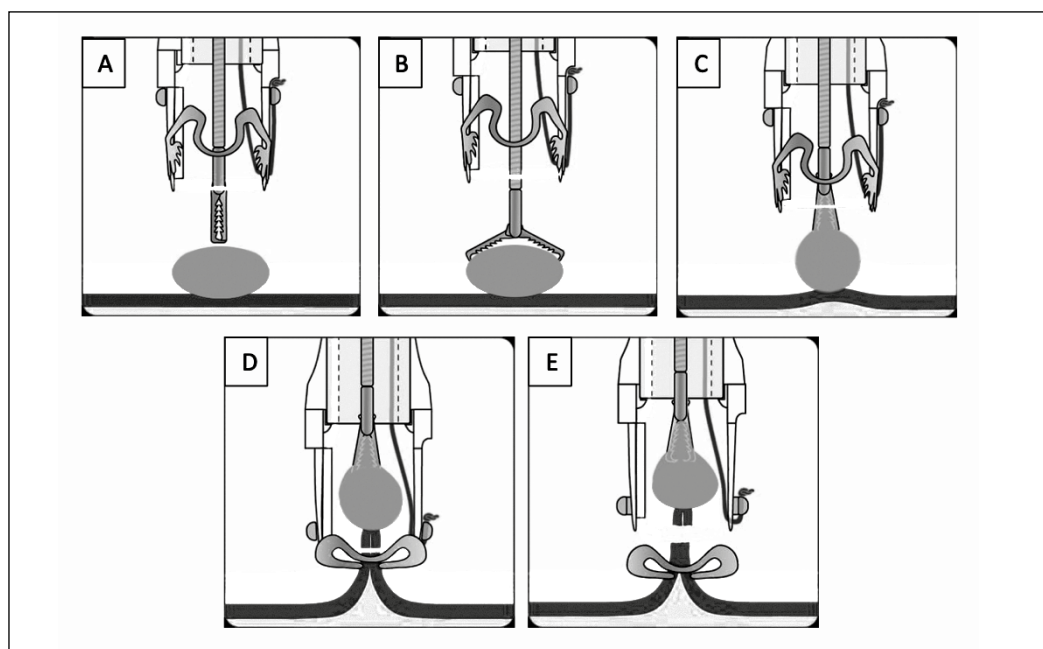
Dużą zaletą STER jest pozostawienie niezmienionego płata śluzówki ponad usuniętą zmianą, który pozwala na wycięcie większego fragmentu *muscularis propria*. Natomiast ograniczeniem metody wydaje się resekcja z wąskim marginesem od strony endoluminalnej (śluzówkowej), co może powodować trudności w określeniu doszczędności resekcji GIST w badaniu histopatologicznym [14, 48–50].

Endoskopowa resekcja pełnościennej

Endoskopowa resekcja pełnościennej wykonywana przy użyciu dedykowanego systemu endoskopowego (FTRD, *full-thickness resection device*; Ovesco Endoscopy Tuebingen Germany) daje możliwość usuwania zmian typu I–III z pozyskaniem kompletnie usuniętego guza wraz z wszystkimi warstwami ściany żołądka, co umożliwia dokładną ocenę histopatologiczną (ryc. 4). Ograniczeniem metody jest przede wszystkim wymiar wewnętrzny nasadki, który pozwala na usuwanie GIST o maksymalnych wymiarach 1 × 1,8 cm. Dodatkowo, lokalizacja zmiany także może utrudniać resekcję. Nasadka ogranicza zakres ruchomości endoskopu, szczególnie przy niezbędnych maksymalnych przygięciach jego końcówki. Dlatego usunięcie zmian zlokalizowanych między wpustem a dnem żołądka może być znacznie utrudnione bądź niemożliwe. Nato-



Rycina 3. Schemat przedstawiający EMR w połączeniu z opaskowaniem zmiany. **A** — pozycjonowanie nasadki na zmianie podśluzówkowej; **B** — zassanie zmiany i założenie opaski pod zmianą; **C** — odcięcie pętli pod opaską (A. Raiter)



Rycina 4. Schemat przedstawiający EFTR z użyciem zestawu FRTD Ovesco. **A** — pozycjonowanie endoskopu na zmianie; **B** — pochwylenie zmiany kleszczami z zestawu; **C** — wciągnięcie zmiany w nasadkę; **D** — pochwylenie wszystkich warstw przez założenie klipsa; **E** — odcięcie zmiany ponad założonym klipsem (opracowanie własne na podstawie materiałów do zestawu FTRD Ovesco Tuebingen Germany). Modyfikacja A. Raiter, K. Gajewski

miast narzędzie może być zastosowane w ponownej resekcji, szczególnie w miejscu blizny pozabiegowej, gdy doszczętność pierwotnego zabiegowa jest wątpliwa [1, 23].

ALTERNATYWA DOTYCHCZASOWYCH ENDOSKOPOWYCH TECHNIK RESEKCYJNYCH

Rozwój technik szycia endoluminalnego (OverStitch Apollo Endosurgery TX USA) pozwolił na rozszerzenie wskazań do resekcji endoskopowej GIST. Technika endoskopowej hybrydowej resekcji łącząca wybrane etapy ESD oraz aplikację szwów dała możliwość szerszego wycinania większych zmian,

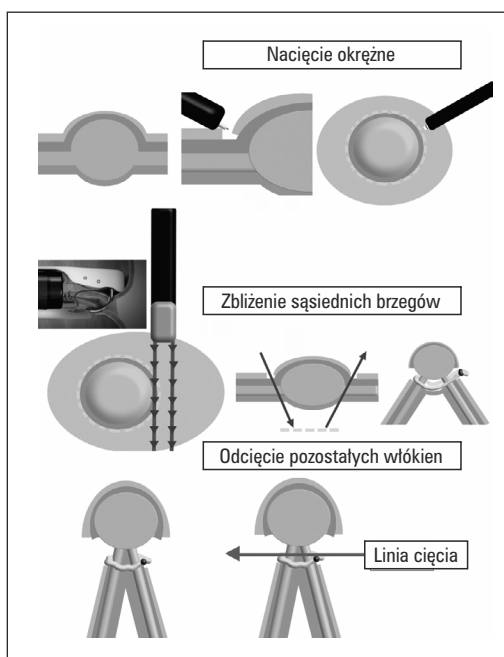
głębiej związanych z mięśniówką właściwą, znacząco redukując możliwość wytworzenia perforacji śródzabiegowej (ryc. 5).

Pierwszy etap polega na wykonaniu okrężnego nacięcia wokół zmiany (jak w podczas ESD) z pogłębieniem go w warstwie podśluzowej do momentu widocznego związku zmiany z *muscularis propria*. Kolejnym etapem jest zdwojenie ściany żołądka pod guzem, co wykonuje się przy użyciu zestawu Apollo OverStitch. Następnie wszystkie warstwy pomiędzy linią szwów a zmianą przecinane są przy użyciu noża stosowanego w dyssekcji podśluzówkowej.

Zaletą tej metody jest uzyskanie szerokiego marginesu do oceny histopatologicz-

nej, a także zaopatrzenie szwami miejsca resekcji, co redukuje ryzyko perforacji śródzabiegowej i odroczonej. Metoda ta ma ograniczone zastosowanie w przypadku GIST o lokalizacji w dnie żołądka. Wynika to z niewielkiej grubości ściany żołądka

w tym miejscu, co utrudnia szycie oraz ograniczonej funkcjonalności sprzętu stosowanego do resekcji (zestaw FTRD Ovesco, czy OverStitch Apollo). Dodatkowym ograniczeniem pozostaje wielkość zmiany ograniczana przez światło przetyku i, jak wynika z doświadczenia autorów niniejszej pracy, największy wymiar zmiany możliwej do usunięcia wynosi 4 cm [1, 4, 23].



Rycina 5. Schemat techniki hybrydowej przy użyciu Apollo OverStitch system (K.M. Pawlak)

PODSUMOWANIE

Guzy stromalne są zmianami podśluzówkowymi potencjalnie złośliwymi, które mogą być bezpiecznie usuwane technikami endoskopowymi. Podczas planowania zabiegu endoskopowego należy uwzględnić maksymalny rozmiar zmiany, lokalizację, połączenie z *muscularis propria* oraz inne czynniki warunkujące doszczętną resekcję. Stosowanie metod resekcji pełnościennej pozwala na kompletne usuwanie guzów stromalnych żołądka oraz radykalizację uprzedniego zabiegu i stanowi alternatywę dla standardowego leczenia metodą klasycznej resekcji chirurgicznej lub laparoskopowej. Porównanie technik endoskopowej resekcji GIST zebrano w tabeli 2.

Tabela 2. Porównanie technik endoskopowej resekcji GIST

Technika/ metoda	Wskazania	Ewentualne powikłania związane z metodą	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi o re- sekcji RO w badaniu hist-pat
EMR-L	GIST < 1 cm wraz z otaczającą błoną śluzową wyłącznie typu I	Małe ryzyko krwawienia i perforacji	Duże
ESD	GIST typu I, II wielkości do 4 cm	Spore ryzyko odroczonej perforacji i krwawienia zwłaszcza w typie II GIST	Zwykle informacja o niedostatecznych marginesach
EFTR z użyciem specjalnego zestawu	GIST typu I, II, III maksymalnej wielkości 1,2 × 2,3 cm	Małe ryzyko perforacji i krwawienia Trudności z przeprowadzeniem zestawu przez UES i ewentualne jego uszkodzenie	Duże
STER	GIST typu I, II, względnie III wielkości do 4 cm	Ryzyko odroczonej perforacji i krwawienia do łoża i krwawienia do przestrzeni ekstraluminalnej	Duże
ESD + OverStitch (zmodyfikowane EFTR)	GIST typ I, II, III wielkości do 4 cm Względnie typ IV	Małe ryzyko krwawienia i perforacji	Duże

EFTR — endoskopowa resekcja pełnościennej; EMR-L — endoskopowa mukozektomia z ligacją; ESD — endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa; EUS — endoskopowa ultrasonografia; GIST — guzy stromalne; STER — podśluzówkowa resekcja tunelowa

Piśmiennictwo:

1. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40: 39–46, doi: [10.1016/j.canep.2015.10.031](https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031), indexed in Pubmed: [26618334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26618334/).
2. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2005; 41(18): 2868–2872, doi: [10.1016/j.ejca.2005.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009), indexed in Pubmed: [16293410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293410/).
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 1–12, doi: [10.1007/s004280000338](https://doi.org/10.1007/s004280000338), indexed in Pubmed: [11213830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213830/).
4. Steigen SE, Eide TJ. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS.* 2009; 117(2): 73–86, doi: [10.1111/j.1600-0463.2008.00020.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2008.00020.x), indexed in Pubmed: [19239429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239429/).
5. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2005; 41(18): 2868–2872, doi: [10.1016/j.ejca.2005.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009), indexed in Pubmed: [16293410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293410/).
6. Janeway KA, Liegl B, Harlow A, et al. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2007; 67(19): 9084–9088, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-07-1938](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1938), indexed in Pubmed: [17909012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17909012/).
7. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol.* 2013; 5: 102–112.
8. Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(26): 2806–2817, doi: [10.3748/wjg.v24.i26.2806](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806), indexed in Pubmed: [30018476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018476/).
9. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013; 382(973): 983.
10. Hirota S. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by histopathology and immunohistochemistry. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 27.
11. Nishida T, Blay JY, Hirota S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer.* 2016; 19(1): 3–14, doi: [10.1007/s10120-015-0526-8](https://doi.org/10.1007/s10120-015-0526-8), indexed in Pubmed: [26276366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276366/).
12. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 96–102.
13. West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004; 165(1): 107–113, doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)63279-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63279-8), indexed in Pubmed: [15215166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15215166/).
14. Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, et al. Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD—a New Alternative? *J Clin Med.* 2020; 9(6), doi: [10.3390/jcm9061776](https://doi.org/10.3390/jcm9061776), indexed in Pubmed: [32521691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521691/).
15. Akahoshi K, Oya M. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: How to manage? *World J Gastrointest Endosc.* 2010; 2(8): 271–277, doi: [10.4253/wjge.v2.i8.271](https://doi.org/10.4253/wjge.v2.i8.271), indexed in Pubmed: [21160626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160626/).
16. Hwang JHa, Rulyak SD, Kimmey MB, et al. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology.* 2006; 130(7): 2217–2228, doi: [10.1053/j.gastro.2006.04.033](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.033), indexed in Pubmed: [16762644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762644/).
17. Sekine M, Imaoka H, Mizuno N, et al. Clinical course of gastrointestinal stromal tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dig Endosc.* 2015; 27(1): 44–52, doi: [10.1111/den.12333](https://doi.org/10.1111/den.12333), indexed in Pubmed: [25059428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059428/).
18. Poveda A, García Del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Spanish Group for Sarcoma Research). GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017; 55: 107–119, doi: [10.1016/j.ctrv.2016.11.011](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.011), indexed in Pubmed: [28351781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28351781/).
19. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(1): 52–68, doi: [10.1097/01.pas.0000146010.92933.de](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146010.92933.de), indexed in Pubmed: [15613856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613856/).
20. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1466–1478.
21. Kim HH. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J Gastrointest Endosc.* 2015; 7(3): 192–205, doi: [10.4253/wjge.v7.i3.192](https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i3.192), indexed in Pubmed: [25789089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789089/).
22. Tan Y, Tan L, Lu J, et al. Endoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 115, doi: [10.21037/tgh.2017.12.03](https://doi.org/10.21037/tgh.2017.12.03), indexed in Pubmed: [29354772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29354772/).
23. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. ESMO Guidelines Committee and EURACAN, ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guide-

- lines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv68–iv78, doi: [10.1093/annonc/mdy095](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy095), indexed in Pubmed: [29846513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846513/).
24. Li J, Ye Y, Wang J, et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res.* 2017; 29(4): 281–293, doi: [10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01](https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.01), indexed in Pubmed: [28947860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947860/).
 25. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1127–1134, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0), indexed in Pubmed: [15451219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451219/).
 26. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9544): 1329–1338, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4), indexed in Pubmed: [17046465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/).
 27. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 295–302, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1), indexed in Pubmed: [23177515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23177515/).
 28. Guo J, Liu Z, Sun S, et al. Endosonography-assisted diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Endosc Ultrasound.* 2013; 2(3): 125–133, doi: [10.7178/eus.06.003](https://doi.org/10.7178/eus.06.003), indexed in Pubmed: [24949380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949380/).
 29. Inoue H, Endo M, Takeshita K, et al. A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC). *Surg Endosc.* 1992; 6(5): 264–265, doi: [10.1007/BF02498820](https://doi.org/10.1007/BF02498820), indexed in Pubmed: [1465738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1465738/).
 30. Inoue H, Takeshita K, Hori H, et al. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc.* 1993; 39(1): 58–62, doi: [10.1016/s0016-5107\(93\)70012-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(93)70012-7), indexed in Pubmed: [8454147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8454147/).
 31. Imada-Shirakata Y, Sakai M, Kajiyama T, et al. Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy. *Endoscopy.* 1997; 29(1): 34–38, doi: [10.1055/s-2007-1024058](https://doi.org/10.1055/s-2007-1024058), indexed in Pubmed: [9083735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9083735/).
 32. Oshitani N, Hamasaki N, Sawa Y, et al. Endoscopic resection of small rectal carcinoid tumours using an aspiration method with a transparent overcap. *J Int Med Res.* 2000; 28(5): 241–246, doi: [10.1177/14732300002800507](https://doi.org/10.1177/14732300002800507), indexed in Pubmed: [11092235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11092235/).
 33. Kajiyama T, Sakai M, Torii A, et al. Endoscopic aspiration lumpectomy of esophageal leiomyomas derived from the muscularis mucosae. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(3): 417–422, indexed in Pubmed: [7872281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7872281/).
 34. Endo S, Hirasaki S, Doi T, et al. Granular cell tumor occurring in the sigmoid colon treated by endoscopic mucosal resection using a transparent cap (EMR-C). *J Gastroenterol.* 2003; 38(4): 385–389, doi: [10.1007/s005350300068](https://doi.org/10.1007/s005350300068), indexed in Pubmed: [12743780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12743780/).
 35. Cai JQ, Chen Ke, Mou YP, et al. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc.* 2015; 29(2): 355–367, doi: [10.1007/s00464-014-3676-6](https://doi.org/10.1007/s00464-014-3676-6), indexed in Pubmed: [25005014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005014/).
 36. Koh YX, Chok AY, Zheng HL, et al. A systematic review and meta-analysis comparing laparoscopic versus open gastric resections for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(11): 3549–3560, doi: [10.1245/s10434-013-3051-1](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3051-1), indexed in Pubmed: [23793362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793362/).
 37. Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, et al. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy.* 2012; 44(3): 225–230, doi: [10.1055/s-0031-1291659](https://doi.org/10.1055/s-0031-1291659), indexed in Pubmed: [22354822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22354822/).
 38. Ye LP, Zhang Yu, Mao XL, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc.* 2014; 28(2): 524–530, doi: [10.1007/s00464-013-3197-8](https://doi.org/10.1007/s00464-013-3197-8), indexed in Pubmed: [24013472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013472/).
 39. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc.* 2011; 25(9): 2926–2931, doi: [10.1007/s00464-011-1644-y](https://doi.org/10.1007/s00464-011-1644-y), indexed in Pubmed: [21424195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21424195/).
 40. Akahoshi K, Fujimaru T, Nakanishi K, et al. Endosonography probe-guided endoscopic resection of small flat rectal carcinoid tumor using band ligation technique. *Endoscopy.* 2001; 33(5): 471, doi: [10.1055/s-2001-14270](https://doi.org/10.1055/s-2001-14270), indexed in Pubmed: [11396774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11396774/).
 41. Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc.* 2012; 75(2): 276–286, doi: [10.1016/j.gie.2011.08.029](https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.029), indexed in Pubmed: [22032850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032850/).
 42. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(14): 2077–2082, doi: [10.3748/wjg.v13.i14.2077](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i14.2077), indexed in Pubmed: [17465451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17465451/).
 43. Lee DG, Kim GH, Park DY, et al. Endoscopic submucosal resection of esophageal subepithelial lesions using band ligation. *Endoscopy.* 2011; 43: 822–825.
 44. Park YS, Park SW, Kim TI, et al. Endoscopic enucleation of upper-GI submucosal tumors by using an insulated-tip electro-surgical knife. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 409–415.
 45. Chun SY, Kim KO, Park DS, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric subepithelial tumors that originate from the muscularis

- propria layer: a preliminary analysis of appropriate indications. *Surg Endosc.* 2013; 27: 3271–3279.
46. Bialek A, Wiechowska-Kozłowska A, Huk J. Endoscopic submucosal dissection of large gastric stromal tumor arising from muscularis propria. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 119–120.
 47. Liu BR, Song JT, Qu B, Wen JF, Yin JB, Liu W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc.* 2012; 26: 3141–3148.
 48. Xu MD, Cai MY, Zhou PH, et al. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2012; 75(1): 195–199, doi: [10.1016/j.gie.2011.08.018](https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.018), indexed in Pubmed: [22056087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056087/).
 49. Khashab MA, Saxena P, Valeshabad AK, et al. Novel technique for submucosal tunneling and endoscopic resection of submucosal tumors (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013; 77(4): 646–648, doi: [10.1016/j.gie.2012.11.011](https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.11.011), indexed in Pubmed: [23352498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352498/).
 50. Ge N, Sun S, Wang S, et al. Endoscopic Ultrasound-Assisted Tunnel-Type Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Esophageal Tumors Arising in the Muscularis Propria (with video). *Endosc Ultrasound.* 2013; 2(1): 11–15, doi: [10.7178/eus.04.004](https://doi.org/10.7178/eus.04.004), indexed in Pubmed: [24949361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949361/).

TECHNIKA HYBRYDOWEJ ENDOSKOPOWEJ RESEKCJI PEŁNOŚCIENNEJ GUZA STROMALNEGO ŻOŁĄDKA – OPIS PRZYPADKU

Hybrid endoscopic full thickness resection technique of gastrointestinal stromal tumor – case report

Artur **Raiter**¹, Katarzyna M. **Pawlak**²,
Anna **Wiechowska-Kozłowska**²

¹ Zakład Endoskopii Zabiegowej, Szpital Specjalistyczny im. dr. Alfreda Sokółowskiego w Wałbrzychu

² Oddział Gastroenterologii, Pracownia Endoskopii, Szpital MSWiA w Szczecinie

Streszczenie

Standardowym leczeniem guzów stromalnych żołądka (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST) jest laparoskopowa resekcja klinowa. Dzięki rozwojowi nowoczesnych metod endoskopowych możliwe jest mniej inwazyjne usuwanie zmian typu GIST. Kwalifikacja do leczenia oparta jest przede wszystkim na badaniu ultrasonografii endoskopowej (*endoscopic ultrasound* – EUS) i uwzględnia typ guza oraz stopień łączności zmiany z mięśniówką właściwą. Warunkiem skutecznego leczenia jest całkowite usunięcie guza (R0). W przypadku zmian bardziej zaawansowanych, łączących się na dużej powierzchni z mięśniówką właściwą zastosowanie typowego leczenia endoskopowego metodą dyssekcji podśluzówkowej (*endoscopic submucosal dissection* – ESD) nie jest możliwe. W tych przypadkach konieczna jest resekcja pełnościennej zmiany, która łączy się z wysokim ryzykiem perforacji. Poniżej przedstawiamy nowatorską technikę hybrydowej endoskopowej resekcji pełnościennej GIST żołądka, dającą szansę na skuteczne i bezpieczne usuwanie tego typu zmian.

Abstract

The standard treatment for gastrointestinal stromal tumors (GIST) is laparoscopic wedge resection, but the development of novel endoscopic methods allowed minimally invasive resection of GIST. Eligibility for resection is based on endoscopic ultrasonography (EUS) evaluation considering the type of tumor and the connection between the lesion and muscularis propria (MP) of the stomach wall. The prerequisite for successful treatment is complete tumor removal (R0). In more advanced lesions, with a large surface area of connection with MP, the typical endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection (ESD) is not possible. In these cases, full-thickness resection of the lesion is necessary; however, this method is associated with a higher risk of perforation. Below, we present an innovative technique of hybrid endoscopic full-thickness resection of gastric GIST as a chance for the effective and safe removal of such lesions.

WSTĘP

Guzy stromalne żołądka (*gastrointestinal stromal tumor* – GIST) należą do zmian podśluzówkowych (*submucosal lesion* – SML) o potencjale nowotworowym i stanowią 0,1-3% wszystkich zmian złośliwych przewodu pokarmowego. Metodą z wyboru ich doszczętniej resekcji jest chirurgiczny zabieg laparoskopowy. Rozwój nowoczesnych technik endoskopowych pozwolił na wprowadzenie nowych, mniej inwazyjnych sposobów

leczenia. Warunkiem kwalifikacji do wybranej metody endoskopowej jest dokładna ocena endosonograficzna (*endoscopic ultrasound* – EUS). Pozwala ona na potwierdzenie histopatologiczne typu guza podśluzówkowego i lokalizację guza w ścianie żołądka z oceną stopnia jego połączenia z mięśniówką właściwą [1-6]. Guzy zlokalizowane najgłębiej i szeroko związane z mięśniówką właściwą wymagają szczególnej resekcji endoskopowej pozwalającej na doszczętne usunięcie zmiany

Słowa kluczowe:

GIST, resekcja endoskopowa, system szycia endoskopowego

Key words:

GIST, endoscopic resection, endoscopic suturing system

przy ograniczonym do minimum ryzyku perforacji [7-10].

OPIS PRZYPADKU

77-letniego mężczyznę, obciążonego nadciśnieniem tętniczym i zespołem mielodysplastycznym, skierowano na badanie gastroskopowe z powodu nawracających objawów krwawienia do światła przewodu pokarmowego pod postacią smolistych stolców. W badaniu endoskopowym uwidoczniło na krzywiznie większej żołądka zmianę podśluzówkową o wymiarach około 40 mm, z pępkowatym zagłębieniem na jej szczycie i cechami przebytego krwawienia (ryc. 1). W celu poszerzenia diagnostyki u chorego wykonano badanie endoskopowej ultrasonografii, w którym potwierdzono cechy guza o typie GIST – hipoechogenną, heterogenną zmianę o gładkich zarysach, dobrze ograniczoną, wywodzącą się z mięśniówki właściwej, o maksymalnym wymiarze 45 mm (ryc. 1). Biopsja histopatologiczna pod kontrolą EUS potwierdziła rozpoznanie GIST o niskim ryzyku złośliwości. Z uwagi na wielkość i typ zmiany pacjenta pierwotnie zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego, na które chory ostatecznie nie wyraził zgody. Uwzględniając lokalizację i stopień połączenia z mięśniówką (III stopień według klasyfikacji Kim), po uzyskaniu zgody, chorego zakwalifikowano do endoskopowej, hybrydowej resekcji pełnościenniej łączącej technikę ESD (*endoscopic submucosal dissection*) i technikę szycia endoskopowego endoluminalnego (OverStitch Apollo TX USA).

Pierwszym etapem zabiegu było wstępne wycięcie zmiany techniką ESD do momentu uwidocznienia ścisłego połączenia zmiany z błoną mięśniową właściwą. Następnie przy użyciu zestawu do endoluminalnego szycia endoskopowego zbliżono ściany żołądka pod zmianą w celu wytworzenia ich zdwojenia, co jednocześnie

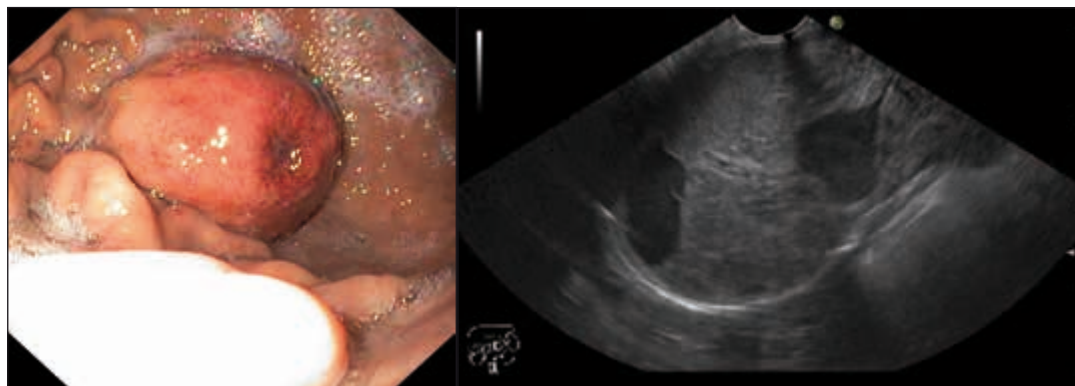
zabezpieczyło przed powstaniem ewentualnej perforacji. W ostatnim etapie zmianę wycięto pełnościennie ponad linią szwów i odzyskano endoskopowo w całości do badania histopatologicznego (ryc. 2). Nie obserwowano powikłań okołozabiegowych ani odległych. Wykonany w pierwszej dobie radiologiczny test szczelności z użyciem wodnego środka kontrastowego potwierdził szczelność szycia ściany żołądka. Pacjenta wypisano do domu po 4 dobach od zabiegu. W badaniu histopatologicznym wyciętej zmiany stwierdzono guz podścieliska przewodu pokarmowego o niskim stopniu agresywności (rozmiar 2-5 cm, < 5 mitoz/50 hpf), usunięty w granicach zdrowych tkanek (R0) (ryc. 3). W kontrolnej gastroskopii wykonanej 6 miesięcy po zabiegu stwierdzono liniową, płaską, prawidłową bliznę po wyciętej zmianie.

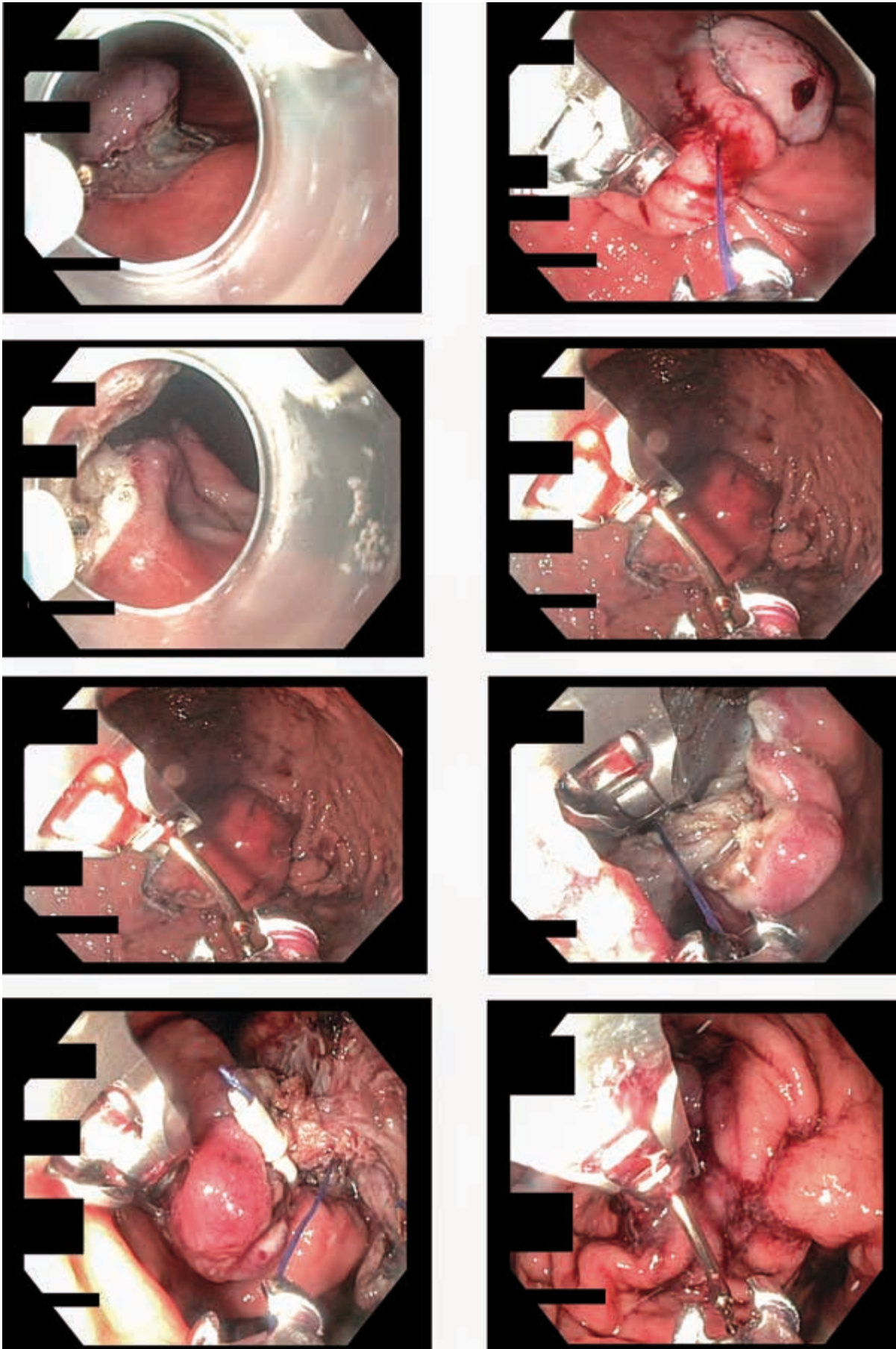
OMÓWIENIE

Podstawową metodą leczenia GIST jest zabieg chirurgiczny laparoskopowej resekcji klinowej, polegający na miejscowym wycięciu zmiany w granicach zdrowych tkanek bez towarzyszącego spływu chłonnego. W przypadku zmian o mniejszych rozmiarach możliwe jest leczenie endoskopowe [1-10]. W kwalifikacji do resekcji endoskopowej oprócz lokalizacji w żołądku istotny jest stopień związania zmiany z warstwą mięśniową właściwą. Cechę tę określa klasyfikacja opracowana przez Kim i wsp., wyróżniająca 4 typy GIST [11]. Typ I cechuje położenie najbardziej endoluminalne i jednocześnie zmiany tego typu w najmniejszym stopniu są związane z warstwą mięśniową właściwą. Typ IV położony jest najbardziej ekstraluminalnie, typy II i III stanowią zaś położenia pośrednie między typem I a IV. Dotychczas stosowane techniki endoskopowe (endoskopowa mukozektomia z ligacją – EMR-L; endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa – ESD;

Ryc. 1. Guz stromalny żołądka widoczny endoskopowo i endosonograficznie.

Fig. 1. GIST located in the stomach visible in endoscopy and endosonography.



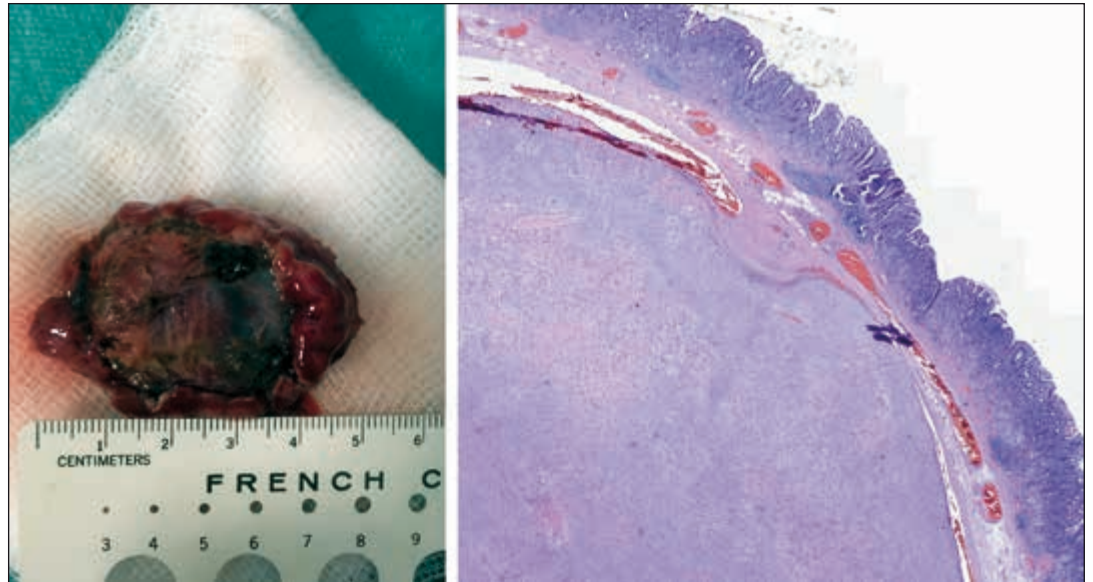


Ryc. 2. Technika hybrydowej resekcji endoskopowej łącząca endoskopową dyssekcję podśluzówkową i endoluminalne szycie endoskopowe.

Fig. 2. The endoscopic hybrid resection technique consisting of the endoscopic submucosal dissection and endoluminal endoscopic suturing.

Ryc. 3. Guz stromalny żołądka usunięty hybrydową techniką endoskopową. Ocena histopatologiczna potwierdziła doszczętnie usuniętą zmianę z niskim ryzykiem złośliwości – zmiana zlokalizowana w żołądku, indeks mitotyczny < 5 mitoz/50 hpf, rozmiar < 5 cm.

Fig. 3. GIST resected with endoscopic hybrid technique. Histopathological assessment confirmed complete resected tumor with a low risk of malignancy – the lesion located in stomach, mitotic index < 5 mitose/50 HPF, diameter < 5 cm.



endoskopowa resekcja pełnościenna dedykowanym zestawem – EFTR) pozwalały na usuwanie zmian jedynie typu I i II, o maksymalnym wymiarze do 10-20 mm. Zmiany typu III niekiedy mogły być usuwane techniką EFTR pod warunkiem ich stosunkowo niewielkich rozmiarów (całość preparatu nie większa niż 10 × 20 mm). Natomiast głównymi ograniczeniami zabiegów były: rozmiar zmian, znaczne ryzyko perforacji śródzabiegowej (EMR, a zwłaszcza ESD) i niedoszczętność resekcyjna [12-15].

W przypadku zmian typu III, o wymiarze około 40 mm, dotychczas jedynym radykalnym leczeniem była resekcja chirurgiczna. Wobec braku zgody pacjenta na leczenie operacyjne i przy potencjalnej możliwości radykalnego usunięcia zmiany nowatorską endoskopową techniką hybrydową zaproponowano pacjentowi tę metodę leczenia. Polega ona na pełnościennym wycięciu

zmiany z użyciem narzędzi stosowanych do ESD i zabezpieczeniu miejsca resekcji szwami zakładanymi endoluminalnie (OverStitch), stosowanymi głównie w endoskopii bariatrycznej. Prezentowana metoda pozwoliła na bezpieczną i radykalną resekcję guza z odzyskaniem całego preparatu do oceny histopatologicznej, która jest kluczowa przy ustaleniu dalszego postępowania.

Sukces terapeutyczny powyższego zabiegu wskazuje na możliwość rozszerzenia wskazań do endoskopowego leczenia zmian podśluzówkowych w ośrodkach dysponujących odpowiednim sprzętem i doświadczonych w wykonywaniu zabiegów ESD i endoskopii bariatrycznej. Jedynym ograniczeniem są wysokie koszty zabiegu, związane przede wszystkim z zastosowaniem jednorazowego zestawu endoluminalnego typu OverStich.

Piśmiennictwo

1. Pawlak K.M., Raiter A., Kozłowska-Petriczko K. i wsp.: Optimal endoscopic resection technique for selected gastric GISTs. The endoscopic suturing system combined with ESD – a new alternative? *J Clin Med* 2020, 9, 1776.
2. Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001, 438, 1-12.
3. Steigen S.E., Eide T.J.: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *APMIS* 2009, 117, 73-86.
4. Akahoshi K., Oya M., Koga T. i wsp.: Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2018, 24, 2806-2817.
5. Joensuu H., Hohenberger P., Corless C.L.: Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013, 382, 973-983.
6. Nishida T., Blay J.Y., Hirota S. i wsp.: The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer* 2016, 19, 3-14.
7. Graadt van Roggen J.F., van Velthuisen M.L., Hogendoorn P.C.: The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001, 54, 96-102.
8. Joensuu H.: Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008, 39, 1411-1419.

9. Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006, 130, 1466-1478.
10. Poveda A., García Del Muro X., López-Guerrero J.A. i wsp.: GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev* 2017, 55, 107-119.
11. Kim H.H.: Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J Gastrointest Endosc* 2015, 7, 192-205.
12. Tan Y., Tan L., Lu J. i wsp.: Endoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017, 2, 115.
13. Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T. i wsp.: Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow. *Ann Oncol* 2018, 29, 68-78.
14. Li J., Ye Y., Wang J. i wsp.: Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res* 2017, 29, 281-293.
15. Białek A., Wiechowska-Kozłowska A., Pertkiewicz J. i wsp.: Endoscopic submucosal dissection for treatment of gastric subepithelial tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012, 75, 276-286.

Szczecin 18.12.2023
(miejsowość, data)

Katarzyna Kozłowska-Petriczko

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD-a New Alternative?**
J Clin Med. 2020 Jun 8;9(6): Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szelemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
opracowanie wyników, tłumaczenie, korekta pracy i przygotowanie do publikacji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

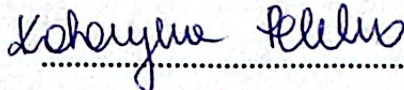
Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 50%,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie nowatorskiej metody usuwania endoskopowego GIST metodą skojarzonej dyssekcji z zastosowaniem „overstich”, samodzielne wykonanie zabiegów endoskopowej resekcji zmian, kontrola wszystkich pacje, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej
lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin , 18.12.2023
(miejsowość, data)

Katarzyna Kozłowska-Petriczko

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs-A Pilot Study**. *Medicina* (Kaunas). 2021 Jun 16;57(6):625 Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szelemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie wyników, tłumaczenie, korekta pracy i przygotowanie do publikacji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

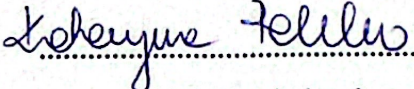
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:..samodzielne wykonanie zabiegu resekcji guzów GIST żołądka u wszystkich badanych pacjentów, swoją pionierską nowatorską metodą, łącznie z kontrolą po leczeniu, zaplanowanie badania i celów pracy, opisanie metody, materiału, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin , 18.12.2023
(miejsowość, data)

Jan Petriczko

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs-A Pilot Study**. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 16;57(6):625 Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szelemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie wyników, tłumaczenie, korekta pracy i przygotowanie do publikacji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:..samodzielne wykonanie zabiegu resekcji guzów GIST żołądka u wszystkich badanych pacjentów, swoją pionierską nowatorską metodą, łącznie z kontrolą po leczeniu, zaplanowanie badania i celów pracy, opisanie metody, materiału, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
Jon Petriczko
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Jan Petriczko

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD-a New Alternative?** J Clin Med. 2020 Jun 8;9(6): Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szelemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
opracowanie wyników, tłumaczenie, korekta pracy i przygotowanie do publikacji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 50%,

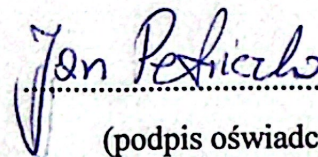
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie nowatorskiej metody usuwania endoskopowego GIST metodą skojarzonej dyssekcji z zastosowaniem „overstich”, samodzielne wykonanie zabiegów endoskopowej resekcji zmian, kontrola wszystkich pacje, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin 2.01.2024
(miejsowość, data)

Katarzyna Pawlak

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs-A Pilot Study**. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 16;57(6):625 Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szełemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

badanie EUS pacjentów ze zmianami GIST z kwalifikacją do leczenia oraz korekta pracy na etapie końcowym

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:..samodzielne wykonanie zabiegu resekcji guzów GIST żołądka u wszystkich badanych pacjentów, swoją pionierską nowatorską metodą, łącznie z kontrolą po leczeniu, zaplanowanie badania i celów pracy, opisanie metody, materiału, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin 2.01.2024
(miejsowość, data)

Katarzyna Pawlak

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD-a New Alternative?**
J Clin Med. 2020 Jun 8;9(6): Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szełemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

przeprowadzenie badania EUS u pacjentów z GIST żołądka, kwalifikacja do zabiegu, korekta pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 30 %.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 50%,

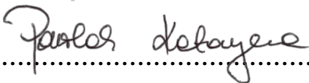
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie nowatorskiej metody usuwania endoskopowego GIST metodą skojarzonej dyssekcji z zastosowaniem „overstich”, samodzielne wykonanie zabiegów endoskopowej resekcji zmian, kontrola wszystkich pacje, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Katarzyna Pawlak

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Metody endoskopowego leczenia guzów stromalnych żołądka**. Gastroenterologia Kliniczna 2020; 12(2):61-69 Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

współautorstwo części dotyczącej endosonografii (EUS) i w korekcie pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 90 %,

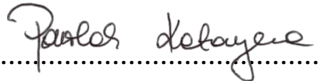
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on napisanie pracy, łącznie z opisem typów zmian, kwalifikacji, metod diagnostyki i leczenia, łącznie ze swoją nowatorską metodą skojarzonej terapii ESD i szycia z zastosowaniem „overstich „,

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin 2.01.2024
(miejsowość, data)

Katarzyna Pawlak
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Technika hybrydowej endoskopowej resekcji pełnościenniej guza stromalnego żołądka – opis przypadku**. Gastroenterologia Praktyczna 2020; Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

badanie diagnostyczne EUS pacjenta z GIST żołądka z kwalifikacją do leczenia endoskopowego, korekta opisu przypadku

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako. 90 %,

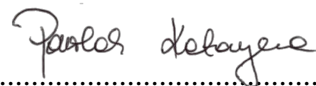
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on :opracowanie nowatorskiej metody skojarzonej resekcji guzów GIST z zastosowaniem ESD i szycia „overstich”, samodzielne przeprowadzenie zabiegu, kontrola endoskopowa po leczeniu, opis wstępu, metody leczenia, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin, 18.12.2023

Anna Wiechowska-Kozłowska

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Metody endoskopowego leczenia guzów stromalnych żołądka**. Gastroenterologia Kliniczna 2020; 12(2):61-69 Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

współautorstwo części dotyczącej endosonografii (EUS) i w korekcie pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 90 %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on napisanie pracy, łącznie z opisem typów zmian, kwalifikacji, metod diagnostyki i leczenia, łącznie ze swoją nowatorską metodą skojarzonej terapii ESD i szycia z zastosowaniem „overstich „

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy*doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin 18.12.2023
(miejscowość, data)

Anna Wiechowska-Kozłowska

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD-a New Alternative?**
J Clin Med. 2020 Jun 8;9(6): Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szełemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

przeprowadzenie badania EUS u pacjentów z GIST żołądka, kwalifikacja do zabiegu, korekta pracy

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 50%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie nowatorskiej metody usuwania endoskopowego GIST metodą skojarzonej dyssekcji z zastosowaniem „overstich”, samodzielne wykonanie zabiegów endoskopowej resekcji zmian, kontrola wszystkich pacje, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Wiechowska-Kozłowska

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin, 18.12.2023
(miejsowość, data)

Anna Wiechowska-Kozłowska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Technika hybrydowej endoskopowej resekcji pełnościennej guza stromalnego żołądka – opis przypadku**. Gastroenterologia Praktyczna 2020; Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
badanie diagnostyczne EUS pacjenta z GIST żołądka z kwalifikacją do leczenia endoskopowego, korekta opisu przypadku

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 90 %,

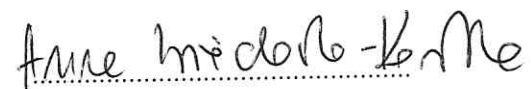
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on :opracowanie nowatorskiej metody skojarzonej resekcji guzów GIST z zastosowaniem ESD i szycia „overstich”, samodzielne przeprowadzenie zabiegu, kontrola endoskopowa po leczeniu, opis wstępu, metody leczenia, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Szczecin , 18.12.2023
(miejscowość, data)

Anna Wiechowska-Kozłowska

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs-A Pilot Study**. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 16;57(6):625 Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szełemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

badanie EUS pacjentów ze zmianami GIST z kwalifikacją do leczenia oraz korekta pracy na etapie końcowym

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 75 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:..samodzielne wykonanie zabiegu resekcji guzów GIST żołądka u wszystkich badanych pacjentów, swoją pionierską nowatorską metodą, łącznie z kontrolą po leczeniu, zaplanowanie badania i celów pracy, opisanie metody, materiału, dyskusji i wniosków

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wrocław, 15.01.2024
(miejscowość, data)

.....Joanna Szełemej
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs-A Pilot Study**. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 16;57(6):625 Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szełemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: pomoc w zbieraniu materiału oraz korekta pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 75 %,


(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: pomysł na badanie i publikację, samodzielne wykonanie wszystkich zabiegów resekcji GIST, określenie celów badania i pracy, opisanie metody, materiału, dyskusji i wniosków.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Wrocław, 15.01.2024.
(miejsowość, data)

.....Joanna Szełemej.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD-a New Alternative?** J Clin Med. 2020 Jun 8;9(6): Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szełemej J, Wiechowska-Kozłowska A

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zebranie materiału oraz częściowa korekta pracy.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Artura Raitera w powstawanie publikacji określam jako 50 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: opracowanie w pełni nowatorskiej metody resekcji endoskopowej guzów stromalnych, samodzielnie wykonał wszystkie zabiegi, jest autorem dyskusji i wniosków w pracy.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Artura Raitera.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników