

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra de chirurgie FECMF

S. Ungureanu N. Șipitco N. Gladun C. Lepadatu

**ESOFAGUL BARRETT
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
CONTEMPORAN**

*Recomandări practice
pentru rezidenți chirurghi și medici specialiști*

CHIȘINAU
2015

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra de chirurgie FECMF

S. Ungureanu N. Șipitco N. Gladun C. Lepadatu

**ESOFAGUL BARRETT
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
CONTEMPORAN**

*Recomandări practice
pentru rezidenți chirurghi și medici specialiști*

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2015

Aprobat de Consiliul metodic central al USMF *Nicolae Testemițanu*;
proces-verbal nr. 2 din 20.11.2014

Autori:

- S. Ungureanu* – Dr. în med., conferențiar universitar
N. Șipitco – Dr. în med., conferențiar universitar
N. Gladun – Dr. hab. în med., profesor universitar
C. Lepadatu – Dr. în med., conferențiar universitar

Recenzenți:

- Alexandru Iliade* – Dr. în med., conferențiar universitar
Vladimir Cazacov – Dr. hab. în med., conferențiar universitar

Redactor: *Valentina Testemițanu*

Machetare computerizată: *Iulia Don*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Esofagul Barrett: Diagnosticul și tratamentul contemporan:
Recomandări practice pentru rezidenți chirurghi și medici specialiști /
S. Ungureanu, N. Șipitco, N. Gladun [et al.]; Univ. de Stat de Medicină
și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Catedra de chirurgie FECMF. –
Chișinău: CEP *Medicina*, 2015. – 65 p.

Bibliogr.: p. 60-65 (73 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-118-83-5.

616.329-07/-08(076.5)

E 78

ABREVIERI

BRGE	– Boala de Reflux Gastroesofagian
EB	– Esofagul Barrett
EB GM+	– Esofagul Barrett cu metaplazie gastrică
EB SIM+	– Esofagul Barrett cu metaplazie intestinală specializată
FP	– fundoplicatură
HP	– histopatologic
IHC	– imunohistochimia
IPP	– inhibitori ai pompei de proton
JEG	– joncțiunea esogastrică
ME	– mucosectomie
MG	– metaplazie gastrică
MIS	– metaplazie intestinală specializată
REM	– rezecția endoscopică de mucoasă
RGE	– reflux gastroesofagian
SEI	– sfincterul esofagian inferior

ACTUALITATEA PROBLEMEI

Aproximativ 2% din pacienții supuși examenului endoscopic cu prelevarea probei de biopsie a mucoasei esofagiene, și cca 10% din cei biopsiați în cadrul protocolului de investigație pentru boala de reflux gastroesofagian (BRGE) sunt diagnosticați cu metaplazie de tip Barrett [1,59].

EB are importanță clinică din cauza predispoziției la complicații evolutive (ulcerație sau strictură) și mai ales, din cauza potențialului de malignizare, intens studiat în ultima vreme. Riscul de apariție a cancerului esofagian la pacienții cu metaplazie de tip Barrett s-a estimat a fi de 30–40 de ori mai mare decât la restul populației [4].

Creșterea incidenței adenocarcinomului esofago-gastric, observată în special în Europa de Vest, America de Nord și Japonia, a provocat, de-a lungul a peste 4 decenii, între chirurghi, gastroenterologi, anatomopatologi și geneticieni, o serie de controverse cu privire la Esofagul Barrett.

Dacă, inițial, dezbaterile au avut ca subiect în special originea congenitală sau dobândită a acestei afecțiuni, ulterior controversele s-au concentrat în jurul originii epitelului cilindric și al diferitelor aspecte histopatologice ale acestuia.

Chirurgii au semnalat răspunsul favorabil al leziunilor EB la tratamentul chirurgical al refluxului, comparativ cu terapia antiacidă continuă, precum și la profilaxia cancerului de joncțiune esofago-gastrică, însă acest fapt rămâne încă un subiect de controverse. Medicația antisecretorie pare să fie eficientă, însă aplicată pe termen lung poate genera reacții adverse și o balanță cost/eficiența negativă.

Alte probleme, care nu și-au găsit încă rezolvarea exhaustivă, se referă la însuși definiția și diagnosticul EB. Problema necesității aplicării unor programe de screening populațional, precum și cea a unor scheme de supraveghere a evoluției EB se pun în mod din ce în ce mai pregnant.

Studiul markerilor genetici, al datelor care se colectează în domeniul imunohistopatologiei și a ingineriei genetice sunt încă în stadiu incipient.

GENERALITĂȚI

1.1. Definiția Esofagului Barrett

Esofagul Barrett definește situația patologică, de regulă o condiție dobândită, în care epiteliul pavimentos normal al esofagului este înlocuit cu epiteliu columnar unistratificat, ca răspuns la injuria determinată de refluxul conținutului gastric în esofag provocat de boala de reflux gastroesofagian (BRGE). Creșterea incidenței adenocarcinomului esofago-gastric a atras atenția practicienilor din diverse specialități referitor la EB.

Printre întrebările pe care și le pun gastroenterologii actualmente în privința EB sunt: dacă prezența celulelor caliciforme (goblet cells) la nivelul joncțiunii esogastrice reprezintă cel mai precoce semn pentru identificarea EB și care este ligătura acestui tip de epiteliu cu cancerul esofagian.

Definiția localizării acestei entități a evoluat în ultimele 2-3 decenii de la esofag în întregime cu metaplazie intestinală, la metaplazie extinsă pe cel puțin 3 cm deasupra joncțiunii esofago-gastrice.

Actualmente, este acceptată definiția, conform căreia Esofagul Barrett reprezintă *înlocuirea epiteliului esofagian pe orice lungime care poate fi recunoscută prin endoscopie și demonstrarea metaplaziei de tip intestinal, prin examen histopatologic* [11]. Această definiție subliniază 2 aspecte, și anume: un aspect fiziopatologic, reprezentat de determinismul refluxului gastroesofagian sever și persistent, acid sau mixt, și un aspect morfofpatologic, adică necesitatea demonstrării metaplaziei epiteliului pavimentos normal.

De obicei, EB se recunoaște datorită aspectului tipic în cadrul explorării endoscopice, când un segment de mucoasă de culoare roz-roșu aprins apare deasupra joncțiunii esofago-gastrice (JEG), înlocuind mucoasa esofagului inferior de culoare roz pal. Linia de demarcație dintre cele două tipuri de epiteliu poate fi relativ regulată, însă mai frecvent apare neregulată, cu prelungiri, în formă de flacăra, ale epiteliului de metaplazie.

Diagnosticul este confirmat histopatologic, prin demonstrarea existenței unuia sau mai multora dintre cele 3 tipuri de epiteliu: epiteliu de tip fundic, cu celule secretoare de mucus, celule parietale și oxintice; epiteliu de tip joncțional cu aspect foveolar și cu celule secretoare de

mucus; epitelium de tip intestinal cu aspect viliform cu celule secretoare de mucus și celule caliciforme (goblet cells) [5,9,11]. Prezența acestor celule face diferența între epitelium cilindric obișnuit și cel specializat, intestinal.

Conform definițiilor mai vechi ale EB (utilizate încă, nefundamentat, de unii autori), EB este diagnosticat atunci, când examenul endoscopic arată că epitelium columnar se extinde pe cel puțin 3 cm deasupra JEG. Aceste definiții se bazează pe aserțiunea lui Hayward, care stipulează că o distanță de 3 cm deasupra joncțiunii mucoasei de tip cilindric este acceptată ca limită a normalului.

Ulterior, au fost observate celule caliciforme la nivelul segmentului de epitelium cilindric esofagian, indiferent de lungimea acestuia, iar riscul de evoluție spre cancer a JEG se păstrează și pentru segmente mai mici de 3 cm. Recent, au fost puse în evidență aceste celule la nivelul esofagului distal în absența modificărilor macroscopice, la pacienți cu reflux gastroesofagian.

În consecință, o metaplazie a esofagului inferior cu epitelium cilindric, care se extinde în mod vizibil pe mai mult de 3 cm deasupra joncțiunii, trebuie considerată ca EB. Segmentele de metaplazie mai scurte de 3 cm se pot împărți în 2 tipuri: epitelium cilindric cu metaplazie intestinală și epitelium cilindric fără metaplazie intestinală.

În opinia unor autori, prezența sau absența celulelor caliciforme specifice metaplaziei intestinale depinde de lungimea segmentului de metaplazie; pe segmentele lungi, celule de acest tip sunt întotdeauna prezente [36]. Această dependență nu este încă pe deplin explicată, însă poate reprezenta prima modificare histopatologică ce se produce ca răspuns la agresiunea refluxatului acid sau mixt. Alți autori au demonstrat prezența celulelor marker la 10%, maximum 18% din pacienții, care au fost suși endoscopiei cu biopsie.

EB este considerat ca fiind o leziune precursoră adenocarcinomului esofagian [36]. În mod tradițional, EB este definit ca metaplazie gastrică a epiteliumului esofagian inferior, cu dimensiunea de peste 3 cm, situată deasupra joncțiunii esogastrice. Examenul endoscopic dezvăluie anumite caracteristici ale acestei metaplazii, însă diagnosticul trebuie confirmat prin examenul histopatologic.

De asemenea, este recunoscut faptul că, în zona de EB, pot să apară insule de metaplazie intestinală. Din ce în ce mai mulți autori admit că EB ar trebui definit ca metaplazie intestinală a epiteliumului esofagian

inferior, indiferent de lungimea acesteia. Dacă segmentul afectat depășește 3 cm, atunci avem de-a face cu *Esofagul Barrett cu segment lung (EBSL)*, iar dacă nu depășește, afecțiunea poartă numele de *Esofag Barrett cu segment scurt (EBSS)* [16]. Însă specialiștii nu au adoptat încă o **definiție unică**, general acceptată, a EB.

1.2. Incidența și prevalența

Majoritatea studiilor semnaleză, că refluxul gastroesofagian (RGE) este prezent, cel puțin intermitent, la peste 25% din populație [4,13].

Examenul endoscopic arată că între 40 și 50% din pacienții simptomatici sunt afectați de esofagită de diverse grade, iar cca 8% au leziuni de tip Barrett. Prin urmare, este posibil că cca 0,5-1% din persoanele supuse acestui examen să fie afectate de EB, diagnosticat clinic sau nu. Datele statistice afirmă că la 10% din pacienții cu EB, adenocarcinomul a fost depistat încă la primul examen endoscopic [17,36].

În Statele Unite, incidența Esofagului Barrett la bărbații asimptomatici, cu vârsta peste 50 ani este de 25%, iar în Japonia – de 15,7% [18]. Deși se practică supravegherea endoscopică a Esofagului Barrett, adenocarcinomul incipient reprezintă mai puțin de 20% din adenocarcinoamele dezvoltate pe fundal de Esofag Barrett; majoritatea pacienților au tumori cu invazie loco-regională fără istoric de Esofag Barrett.

În unele țări, în general, rata de supraviețuire s-a îmbunătățit în ultimii ani, dar este încă de circa 10% după primii 5 ani de la diagnosticare, în majoritatea țărilor vestice.

Există însă multipli factori de eroare pentru aceste estimări: absența simptomatologiei de reflux; lipsa unui protocol unic de investigație și supraveghere; experiența variată a endoscopiștilor și a anatomopatologilor; endoscopia este totuși o explorare invazivă și relativ costisitoare, nu este lipsită de riscuri și pe care numeroși pacienți nu o acceptă. De asemenea, nu exista studii asupra incidenței EB în sânul populației generale sau printre pacienții cu BRGE, care să determine frecvența apariției EB, deci nu există estimări exacte ale incidenței EB.

În privința prevalenței, majoritatea datelor se bazează pe studii efectuate pe subiecți și pacienți care au fost supuși endoscopiei, însă și aceste estimări variază în funcție de definiții. Prevalența EBSL a fost surprinzător de mare la pacienții supuși endoscopiei pentru diverse afecțiuni (între 0,95 și 1,7%). Un studiu efectuat însă pe un număr mare de subiecți (Ovaska 28), demonstrează o prevalență semnificativ mai

mică – 0,25%. Dacă studiul cuprinde pacienți cu simptomatologie de reflux sau cu BRGE, prevalența crește. Majoritatea studiilor au scos în evidență prevalența sporită a EBSS, între 4,2 și 10%, în comparație cu EBSL [3,12,17].

În Marea Britanie, s-a studiat prevalența EB la pacienții internați în 2 spitale. La un spital, a fost constatată o prevalență de 54,7 la 100 000 de pacienți, iar la al doilea – de 25,4 la 100 000 [12]. Această neconcordanță s-a explicat prin diferența dintre definițiile date Esofagului Barrett de către cele două spitale: primul nu specifică lungimea segmentului afectat, iar la al doilea au fost luați în calcul doar pacienții cu lungimea segmentului de peste 4 cm.

Cameron și colab. au studiat parametrii epidemiologici ai EB, utilizând datele privind 51 311 pacienți, care au fost supuși endoscopiei digestive superioare pe o perioadă de 14 ani (1976–1989).

În urma acestui studiu multicentric, s-au tras următoarele concluzii: 377 de pacienți au fost depistați cu EB (0,7-1%); prevalența EB crește cu vârsta și atinge un platou în decada 6; ½ din prevalența maximă este atinsă în jurul vârstei de 40 ani, care este și vârsta medie estimată pentru apariția acestei boli; lungimea medie a segmentului de metaplazie nu crește cu vârsta și nici nu depinde de persistența sau remiterea refluxului și a leziunilor de esofagită; 63 de ani este vârsta medie, la care a fost depistat EB, fără asociere cu adenocarcinom, și 64 de ani este vârsta medie de depistare a EB asociat cu adenocarcinom.

Aceste constatări sugerează faptul că metaplazia din EB se dezvoltă relativ rapid pe întreaga lungime, ulterior fără modificări semnificative. EB poate să apară cu peste 20 de ani înainte de vârsta medie de diagnosticare sau de apariție a adenocarcinomului [9,10].

1.3. Factorii de risc și evoluția Esofagului Barrett

Metaplazia gastrică esofagiană inferioară apare ca urmare a agresiunii cronice a refluxului gastroesofagian asupra mucoasei – boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

Un studiu prospectiv, recent realizat în Suedia pe un număr mare de pacienți, a confirmat o relație strânsă între simptomele BRGE și adenocarcinomul esofagian (odds ratio 7,7 – cu marja de eroare între 5,3-11,7 – ajustată la greutate-obeziitate, consumul de alcool și tutun și alte asocieri, care potențial pot perturba rezultatul). Riscul crește cu frecvența și severitatea simptomatologiei.

Pe de alta parte, nu toți pacienții cu EB prezintă simptomatologie de reflux. Un studiu efectuat pe cadavre în SUA a relevat că doar 5% din cazurile de EB sunt diagnosticate endoscopic [41]. Când este simptomatic, EB apare frecvent în asociere cu alte complicații ale BRGE, ca esofagita erozivă, stenoza esofagiană, ulcerul esofagian, astfel că prezența acestuia nu se corelează neapărat cu severitatea simptomatologiei.

Unii autori consideră că există de asemenea o legătură între EB și procesul de malignizare a polipilor colonici, însă această opinie pare a fi izolată.

Precum am mai subliniat, o definiție unică, cu care să fie de acord toți autorii, încă nu există. Adenocarcinomul se dezvoltă la nivelul ariilor de metaplazie Barrett în mai multe etape, progresând de la displazie ușoară la displazie severă, până la apariția neoplaziei adevărate. Metamorfizarea în adenocarcinom nu este inevitabilă: displazia de diferite grade poate să persiste ani de zile, iar conform unor studii, chiar să regreseze [16,17].

În ceea ce privește regresia, există însă dubii legate de variabilitatea locurilor de prelevare a probelor de biopsie, imposibil de monitorizat cu precizie în cadrul explorărilor endoscopice repetate în timp.

La pacienții care stau la evidență cu EBSL, riscul estimat pentru dezvoltarea adenocarcinomului variază între 1/52 și 1/441 depistări pe an. Cele mai importante studii, ca durată de supraveghere și număr de pacienți, estimează acest risc între 1/100 și 1/200 pe an [17].

Pacienții cu EB, sunt expuși riscului relativ de a dezvolta adenocarcinom esofagian de 30 de ori, până la 125 de ori mai frecvent decât populația generală. Însă majoritatea studiilor în acest domeniu sunt efectuate pe un număr relativ mic de pacienți, riscul estimat bazându-se astfel pe mai puțin de 6-8 cazuri de cancer depistat [3,12].

Scopul supravegherii sistematice a EB este de a reduce morbiditatea și mortalitatea cauzată de adenocarcinomul esofagian, prin tratarea EB, detectarea precoce a displaziei, tratamentul chirurgical al displaziei severe și a adenocarcinomului la debut, când prognosticul vital pe termen lung este mult mai bun decât în stadii mai avansate.

Numeroase centre medicale din America de Nord și Europa de Vest au inițiat deja programe de monitorizare în timp a pacienților cu EB, care însă diferă considerabil în privința protocoalelor de prelevare a probelor de biopsie și a intervalului de timp dintre controale, astfel încât nu există încă posibilitatea de a reuni și integra rezultatele într-un adevărat studiu prospectiv multicentric.

DIAGNOSTICUL ESOFAGULUI BARRETT

Manifestarea clinică

Simptomatologia EB necomplicat și a BRGE este în mare măsură similară (pirozis, regurgitații, disfagie, odinofagie), cu excepția fazei complicațiilor: ulcer, stenoză, degenerare malignă. Deci, în ceea ce privește simptomatologia, nu există diferențe între BRGE și EB necomplicat. Situația se poate însă complica, căci o parte din pacienți pot fi asimptomatici sau oligosimptomatici sau, la un moment dat, simptomatologia BRGE să se atenueze și chiar să dispară.

Se consideră că 25% din bolnavii cu EB nu prezintă pirozis, deși cantitativ și calitativ refluxul în EB este mai agresiv, în comparație cu BRGE [13]. Aceasta se explică prin modificarea pragului de sensibilitate al mucoasei metaplazice.

Ulcerul Barrett apare la 14-24% din pacienții cu EB, iar simptomatologia de reflux se poate complica cu hemoragie digestivă superioară, penetrație și fistulă mediastinală, perforație cu mediastinită, stenoză esofagiană [21].

Stenoza esofagiană se poate manifesta prin disfagie de diferite grade, ca prim semn, fără ca să fi existat antecedente clinice de RGE. Disfagia este, de asemenea, și semnul principal, dar nespecific al apariției cancerului. O treime din pacienții cu adenocarcinom dezvoltat pe bază de EB se prezintă cu tumoare în stadiu avansat, fără să fi acuzat simptome de reflux [27].

EB apare mai frecvent la bărbații peste 40 ani, vârsta medie fiind situată de diferiți autori între 55 și 63 de ani [1]. Totuși, EB poate să apară și la copii. Este imposibil de prevăzut care pacienți cu BRGE vor dezvolta epiteliu de tip columnar la nivelul esofagului inferior, și nici complicațiile probabile ale EB. Mai mult, nu se cunosc nici factorii, care fac ca la unii pacienți lungimea segmentului esofagian afectat să crească, pe când la alții să rămână același sau chiar să regreseze relativ, sub influența tratamentului.

Un studiu efectuat pe un lot de 56 de pacienți supuși endoscopiei timp de 1-5 ani, a constatat că la 11 pacienți lungimea segmentului afectat a crescut cu 2 până la 56 cm, în timp ce la 45 de pacienți a rămas practic de aceeași lungime [53]. O altă lucrare prezintă un caz, când lungimea esofagului afectat a crescut cu 5 cm în 3 ani și cu 7 cm în 10 ani [51].

Cu toate că se afirmă că pacienții care dezvoltă complicații ale EB acuză un RGE mai intens, nu există metode clinice sau paraclinice capabile să determine care dintre ei vor dezvolta stenoza sau ulcer. Cei mai susceptibili de a dezvolta cancer sunt bolnavii cu EB cu epiteliu de tip intestinal specializat sau displazie de diverse grade. Există studii care susțin că adenocarcinomul nu se dezvoltă pe segmente de EB fără modificări displazice [62].

2.1. Examenul radiologic baritat

Radiografia esofagiană cu substanță de contrast poate arăta rezultate foarte diferite: de la cvasinormale până la *triada radiologică clasică*, sugestivă pentru EB: prezența refluxului, hernie hiatală, strictura înaltă, cu sau fără ulcer [8].

În absența complicațiilor (ulcer, strictură), singurul semn radiologic sugestiv este *aspectul fin reticular al mucoasei esofagiene*, însa pentru a depista acest semn, se cer o radiografie calitativă cu dublu contrast și un specialist experimentat. Sensibilitatea acestei explorări rămâne scăzută pentru diagnostic, în special dacă nu se pune în evidență hernia hiatală sau strictura. Aspect fin reticular pot avea și alte tipuri de esofagită, varicele esofagiene și chiar adenocarcinomul esofagian la debut.

Pentru o acuratețe maximă a explorării radiologice cu dublu contrast în diagnosticarea EB, pacienții se vor diviza în 3 grupe (Chen Z.M. și colab., 1985):

1. cu risc mare – strictură înaltă sau ulcer asociat cu aspectul reticular al mucoasei;
2. cu risc mediu – strictură joasă și/sau reflux;
3. cu risc mic – niciunul din aceste aspecte.

Acești autori descriu următoarele rezultate: endoscopia a arătat că esofagul avea aspect de EB la 9 din 10 pacienți din grupul 1, la 12 din 73 din grupul 2, de risc mediu, și la 1 pacient din 117 din grupul 3 [15]. Deși acuratețea pentru primul grup este bună, per ansamblu este suboptimă.

Un alt studiu mai recent arată că aspectul reticular este rareori depistat, în mare parte din cauza lipsei de experiență și a omiterii explorării cu dublu contrast. *Localizarea și caracterele stenozei par a fi cele mai importante aspecte radiologice ale EB*. Strictura se dezvoltă în general la joncțiunea scuamo-cilindrică, dar poate să apară și sub aceasta. Stenoza s-a depistat la 60 din cei 100 de pacienți supuși examenului, la

majoritatea din ei, aceasta fiind situată la cel puțin 5 cm deasupra joncțiunii esofago-gastrice [15].

Datorită examenului endoscopic cu diagnostic precoce și inițierea tratamentului, aspectul radiologic s-a modificat, stenoza și ulcerația apar mult mai rar. În esență, diagnosticul radiologic este puternic sugestiv doar atunci, când apar complicațiile, mai ales dacă se asociază și hernia hiatală și/sau refluxul (fig. 1).

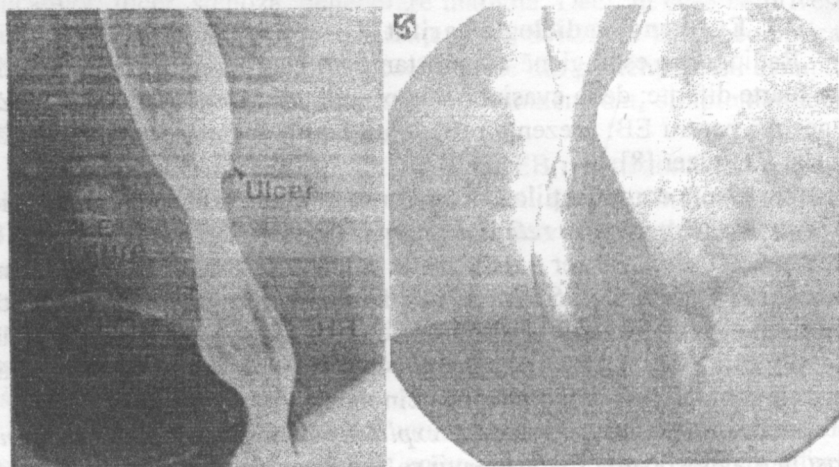


Fig. 1. Tabloul radiologic – hernie hiatală cu ulcerație și stenoză a esofagului

2.2. Examenul endoscopic

Joncțiunea esofago-gastrică este recunoscută după limita proximală a pliurilor gastrice; lungimea segmentului afectat va fi măsurată pornind de la acest nivel. La explorarea endoscopică, aspectul tipic al EB se recunoaște după segmentul de mucoasă de culoare roz – roșu aprins, care apare deasupra joncțiunii esofago-gastrice (JEG), înlocuind mucoasa esofagului inferior de culoare roz pal.

Linia de demarcație dintre cele două tipuri de epitelii poate fi relativ regulată însă, mai frecvent, apare neregulată, cu prelungiri în formă de flacără, ale epitelului de metaplazie.

Din acest punct de vedere, există anumite dificultăți atunci, când se asociază hernia hiatală. Aspectul mucoasei este catifelat, de un roz aprins în „flacără” sau roz somon, care contrastează cu mucoasa de culoare roz pal a esofagului normal tapetat cu epitelii de tip pavimentos. Uneori,

există mici insule de culoare roz somon în plin epiteliu normal. Limita scuamo-cilindrică este foarte evidentă și adesea reprezintă un zig-zag relativ abrupt. Mucoasa poate avea aspect atrofic asemănător gastritei atrofice, cu vase vizibile prin transparența. Uneori, mucoasa are un aspect fin nodular sau „mamilar” (Fig. 2).

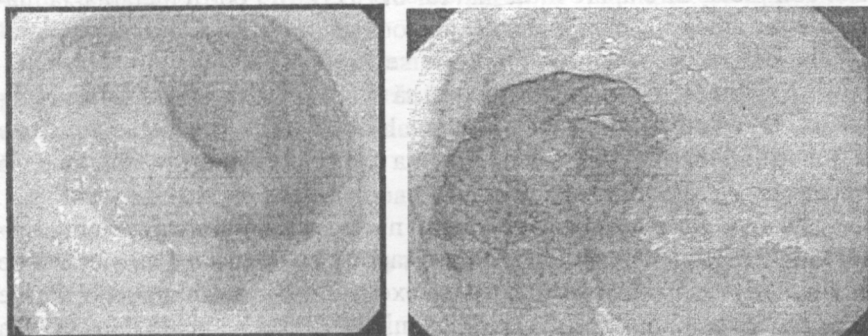


Fig. 2. Esofag Barrett: tabloul endoscopic

La pacienții cu segment de metaplazie foarte lung, diagnosticul endoscopic este mai puțin elocvent: lipsește joncțiunea scuamo-cilindrică. Se poate folosi colorarea cu soluția Lugol, care colorează glicogenul prezent în celulele scuamoase superficiale [34].

Următorul pas este *prelevarea probelor de biopsie*. Se vor preleva probe multiple pentru a confirma diagnosticul și a exclude displazia și malignizarea. Pentru că acestea nu sunt întotdeauna evidente endoscopic, diverși autori au propus adevărate scheme și hărți, în care au precizat zonele de prelevare a probelor de biopsie. În general, probele se prelevează în cele 4 cadrane, la fiecare 2 cm de epiteliu modificat [36].

De asemenea, se va sublinia importanța biopsiilor prelevate imediat deasupra joncțiunii scuamo-cilindrice, zonă de risc unde pot apărea displazia și malignizarea. Explorarea endoscopică de rutină nu poate detecta apariția displaziei sau a adenocarcinomului și, din această cauză, trebuie prelevate probe din diferite zone, după algoritmul menționat, și din zonele suspecte macroscopic.

Dacă criteriile de diagnostic histopatologic sunt suficient de clare pentru detectarea neoplaziei, atunci displazia ușoară se poate ușor confunda cu modificările inflamatorii reactive cauzate de RGE. În acest caz, se recomandă tratarea puseului de acutizare și repetarea examenului endoscopic și a testelor de biopsie.

Am menționat deja cele 3 tipuri de metaplazie de tip columnar. Metaplazia intestinală are aspectul cel mai caracteristic, fiind adesea viliform și având caractere morfologice și histochimice incomplete, uneori profund imature. Termenul utilizat este cel de *metaplazie intestinală specializată* (MIS); aceasta diferă de metaplazia intestinală matură sau completă, care apare mult mai rar în EB [60]. Pentru metaplazia matură este caracteristică prezența celulelor Paneth. MIS este tipul de metaplazie, care se asociază cu displazie severă și adenocarcinom. S-a stabilit că displazia și malignizarea poate să apară și în cazul EBSS. Din această cauză, este important să se preleve biopsii și din imediata vecinătate a joncțiunii esofago-gastrice, distanța dintre prelevări nu trebuie să depășească 1 cm în cazul EBSS [16].

Pe de o parte, dacă endoscopistul nu va stabili cu precizie locul prelevării biopsiei de la nivelul JEG și va raporta că biopsiile s-au efectuat pe segmentul esofagian distal, nu sunt excluse erori de diagnostic. Pe de alta, prezența MIS nu este patognomonică, aceasta se poate detecta și la nivelul cardiei sau fornixului, în cazul unei hernii hiatale.

2.3. Diagnosticul histopatologic

În practică, raportul endoscopistului este întotdeauna nuanțat. Se deosebesc 4 categorii de *diagnostic histopatologic (HP)* [60]:

- **Diagnostic pozitiv** – structuri esofagiene normale sunt prezente în proximitatea elementelor de metaplazie glandulară, intestinală.
- **Rezultat histopatologic sugestiv pentru diagnostic endoscopic pozitiv** – metaplazie intestinală completă sau incompletă, aspect vilos sau pseudovilos, patern glandular, etc. Acest aspect vorbește despre metaplazie intestinală incompletă la nivelul stomacului, al cardiei sau al unei hernii gastrice trans-hiatale. Endoscopistul trebuie să cunoască locul de prelevare a probelor de biopsie, și aspectul macroscopic al acestora.
- **Rezultat histopatologic sugestiv dar nespecific pentru diagnostic** – mucoasă de tip gastric (fundic sau cardiac) fără metaplazie intestinală. Acest aspect poate reprezenta epitelium de la nivelul JEG sau al stomacului.
- **Rezultat negativ** – epitelium de tip pavimentos, fără nici o insulă de epitelium cilindric.

Termenul *indefinit pentru displazie* descrie situația în care persistă dubii față de diagnosticul histopatologic. Prezența displaziei severe constatate cere o vigoare sporită din partea medicilor deoarece aceasta

coexistă cu adenocarcinomul în 38-64% din cazuri, iar sancțiunea terapeutică este esofagectomia [6].

Utilizarea citologiei abrazive pentru depistarea neoplaziei este controversată căci nu permite diferențierea displaziei severe de neoplasm; diferența constă în arhitectura tisulară specifică. Majoritatea studiilor arată că diagnosticul citologic trebuie privit ca o completare a diagnosticului histopatologic.

Legătura evolutivă dintre boala de reflux gastroesofagian și metaplazia intestinală a epitelului esofagian sau neoplasmul de jonctiune esofagogastrică, are un statut bine definit și este recunoscută unanim pe plan mondial.

Din punct de vedere histopatologic, se pot evidenția trei tipuri de metaplazii:

- Epiteliu de tip fundic cu celule secretoare de mucus, celule parietale și oxintice;
- Epiteliu de tip joncțional cu aspect foveolar și cu celule secretoare de mucus;
- Epiteliu de tip intestinal cu aspect viliform, cu celule secretoare de mucus și celule caliciforme (goblet cells).

Prezența celulelor caliciforme la nivelul JEG reprezintă cel mai precoce semn pentru identificarea EB și face diferența dintre epitelii cilindric obișnuit și cel specializat, intestinal [9].

Aceste trei tipuri de metaplazie pot apărea concomitent. De exemplu, tipul intestinal și cel cardiac apar adesea simultan la nivelul segmentelor de EB.

Diagnosticul histopatologic se poate considera pozitiv în următoarele situații:

1. Dacă sunt prezente celule caliciforme;
2. Dacă epitelul de tip cardiac sau fundic acoperă structurile glandulare esofagiene (la cel puțin 3 cm de JEG).

Displazia este un epiteliu cu caractere suspecte de malignizare, care nu depășește însă membrana bazală. Displazia se caracterizează prin modificări structurale citologice și histologice care sugerează transformarea neoplazică:

- Pierderea polarității nucleare și hiperchromie nucleară;
- Pleiomorfism nuclear;
- Bazofilia citoplasmei;
- Dezorganizarea arhitecturii glandulare.

Există două tipuri de displazie, în funcție de gradul de dezorganizare structurală:

- Displazie ușoară – cu modificări la nivel celular;
- Displazie severă – cu modificarea arhitecturii celulare și histologice, fără interesarea membranei bazale.

Carcinom *in situ*: structurile dezorganizate penetrează membrana bazală și pătrunde în *lamina propria*.

Negativ pentru displazie – arhitectura mucoasei este în limite normale; citologic, există un mic grad de hiperchromie și pleiomorfism (Fig. 3).

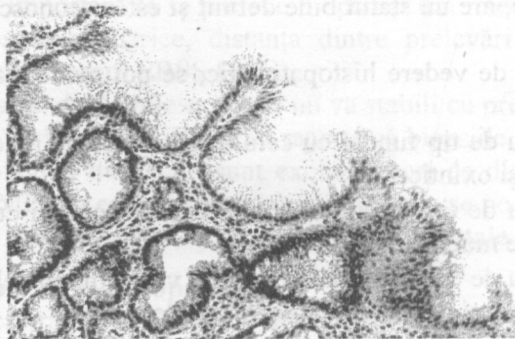


Fig. 3. Micropreparat histologic negativ pentru displazie

Indefinit pentru displazie – în zone de eroziuni și ulceratii, modificările inflamatorii reactive pot fi cu greu deosebite de displazia ușoară: creșterea nucleilor, contur neregulat al acestora, hiperchromazia și tendința de grupare a nucleilor sunt modificările caracteristice displaziei ușoare (Fig. 4).

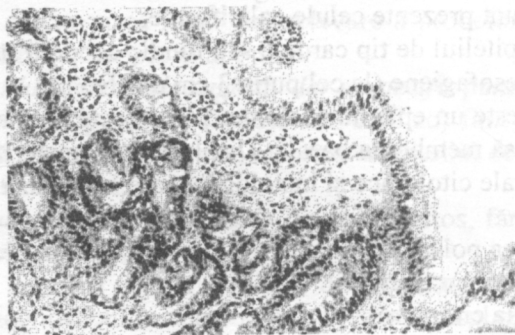


Fig. 4. Micropreparat histologic indefinit pentru displazie

Displazie ușoară – modificările amintite pot fi deosebite relativ ușor de inflamație (Fig. 5).

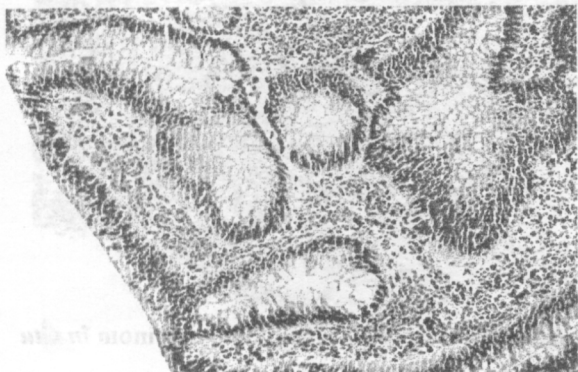


Fig. 5. Micropreparat histologic cu displazie ușoară

Displazie severă – apar și modificări de arhitectură tisulară, fără interesarea membranei bazale (Fig. 6).



Fig. 6. Micropreparat histologic cu displazie severă

Carcinom in situ – structurile dezorganizate au penetrat membrana bazală și au pătruns în lamina propria, dar nu au depășit musculara proprie (Fig. 7).

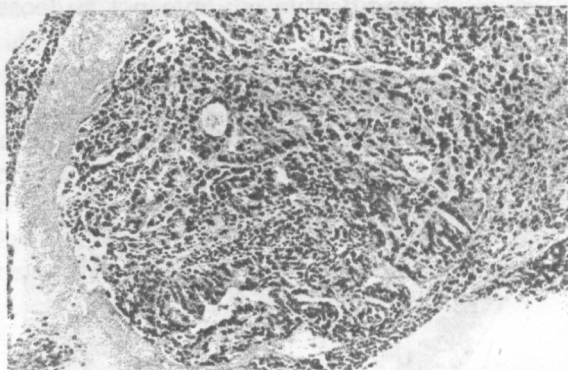


Fig. 7. Micropreparat histologic carcinom *in situ*

Am menționat deja cele 3 tipuri de metaplazie de tip columnar. Metaplazia intestinală are aspectul cel mai caracteristic, adesea viliform, cu caractere morfologice și histochimice incomplete, uneori profund imature. Termenul utilizat este *metaplazie intestinală specializată*; aceasta diferă de *metaplazia intestinală matură* sau *completă*, care apare mult mai rar în EB [60]. Metaplazia matură se caracterizează prin prezența celulelor Paneth. MIS este tipul de metaplazie, care se asociază cu displazie severă și adenocarcinom.

S-a stabilit că displazia și malignizarea poate să apară și în cazul EBSS. Din această cauză, este important ca să se preleveze probe de biopsie și din imediata vecinătate a joncțiunii esofago-gastrice, distanța dintre prelevări nu trebuie să depășească 1 cm în cazul EBSS [16].

ISDE (Societatea Internațională a Bolilor Esofagiene) recomandă prelevarea probelor de biopsie în cele patru cadrane, la o distanță de maximum 2 cm una de alta. În scopul de a mări acurătețea probelor de biopsie, examenul endoscopic se poate realiza cu aplicarea unui colorant (albastru de metilen), care evidențiază epiteliul anormal, facilitând diagnosticul (Fig. 8).

Această metodă permite scăderea numărului de teste de biopsie per pacient și astfel permite reducerea costului investigațiilor în comparație cu biopsiile multiple. Existența unui focar de displazie necesită examinarea probelor de către cel puțin doi specialiști anatomopatologi. Toate aceste măsuri își găsesc utilitatea în depistarea precoce a adenocarcinomului pe Esofag Barrett (10-20%).

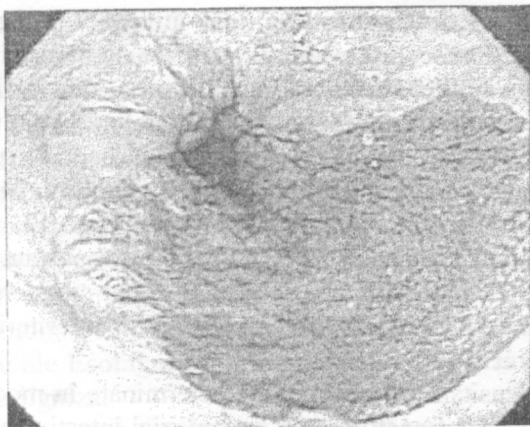


Fig. 8. Cromoendoscopie cu albastru de metilen

2.4. Examenle imunohistochemic și molecular

Imunohistochimia (IHC) mucinelor, a citokeratinelor, studiul anomaliilor ciclului celular, precum și modificările genetice, pot constitui metode de monitorizare ale evoluției displaziei.

Unele studii sugerează că de fapt există o diferență IHC între mucinele ce provin din epiteliul columnar esofagian sau celulele caliciforme derivate din epiteliul scuamos și epiteliul cardinal normal sau inflammat. Expresia IHC a mucinelor MUC-1 și MUC-6 se corelează cu M1 caracteristică EB, spre deosebire de M1 cardiale, apariția cărora este determinată de infecția cu *Helicobacter pylori* [20]. Celulele caliciforme, specifice MUC-1 și MUC-6, sunt prezente, în 90% de cazuri, în epiteliul de tip intestinal, apariția căruia este cauzată de BRGE. Din păcate, sensibilitatea redusă a testelor IHC limitează utilizarea acestora în practica clinică. Legătura dintre producerea aberantă de MUC-6 a celulelor caliciforme și prezența adenocarcinomului sugerează că proba IHC pentru depistarea MUC-6 poate fi utilă și pentru stratificarea riscului de malignizare, mai ales a TN Esofagului Barrett cu segment scurt.

Citokeratinele CK7/20 pot diferenția M1 din esofagul distal de metaplazia cardinală. În 1999, *Ormsby* a identificat un patern distinct al reacției IHC pentru CK7/20 caracteristic EB, care constă din CK7 intens și difuz la nivelul suprafeței și glandelor epiteliale și CK20 superficial slab. Acest patern are o sensibilitate și o specificitate înaltă pentru EB față de metaplazia cardinală. Alți autori au arătat că acest patern poate fi

prezent la nivelul JEG sau al cardiei. Însă utilizarea probei IHC pentru depistarea CK7/20 în scopul evaluării probelor de biopsie prelevate din regiunea JEG are limitele sale: colorarea diferită, din motive tehnice, a fiecărei probe, interpretarea variată a rezultatelor, variații determinate de modul de prelevare al probelor de biopsie (endoscopic sau rezecțional). În sfârșit, această tehnică necesită o cantitate importantă de mucoasa care transportă M1, iar fragmentele mici din regiunea JEG transportă rar o cantitate suficientă pentru analiză. Totuși este important de reținut că imunofenotipul CK7+/CK20 este asociat frecvent cu adenocarcinomul, care se dezvoltă pe Esofagul Barrett, și constituie un criteriu de încadrare în tipul tumoral 1 [20].

Creșterea densității microvasculare determinate în mod imunohisto-chimic caracterizează transformarea metaplaziei intestinale în adenocarcinom. Procesul prin care o genă conduce producția unei gene este numit expresie genetică; expresia factorului de creștere endotelial (VEGF) crește de-a lungul evoluției „metaplazie intestinală – displazie – adenocarcinom”, alterarea angiogenezei fiind un eveniment precoce în această secvență. Creșterea tumorală poate preceda faza de neovascularizație, dat fiind faptul că, din punct de vedere statistic, și în cazul displaziei severe și în cel al adenocarcinomului invaziv, expresia VEGF la nivelul HGD nu prezintă diferențe statistice.

Expresia IHC a VEGF în adenocarcinomul 20x, citometria în flux a ADN-ului și proba imunohistochemică pentru p53 arată o creștere semnificativă de-a lungul secvenței displazie absentă – indefinită – displazie ușoară – displazie severă – adenocarcinom, de aceea rezultatul probei imunohistochemice pentru depistarea p53 ar putea constitui un marker al riscului de malignizare a Esofagului Barrett.

Citometria în flux a ADN-ului epiteliului columnar poate diferenția neoplazia incipientă de modificările morfologice reactive sau reparatorii. La 10,9% din pacienții cu Esofag Barrett, proteina p53 este supra-exprimată și indicele de proliferare Ki-67 – înalt, ceea ce vorbește, respectiv, despre faptul că la acești pacienți riscul de malignizare este înalt; aceștia necesită o supraveghere atentă [20, 34]. Testele imunohistochemice pot constitui criterii de stratificare a pacienților cu Esofag Barrett pentru stabilirea conduitei terapeutice. Esofag Barrett, p53 + stratul bazal al epiteliului scuamos, 10x supra-expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2) sunt factori frecvent întâlniți la pacienții cu adenocarcinom pe Esofag Barrett. De altfel, unele studii recente pe loturi experimentale de pacienți au

arătat că inhibarea COX-2 prin utilizarea inhibitorilor selectivi sau nonselectivi (Aspirina) ar reduce apariția neoplaziei.

Expresia Survivin, membru al familiei de inhibitori ai apoptozei poate fi considerată drept biomarker al dezvoltării adenocarcinomului pe Esofagul Barrett, capabil de a face diferența între Esofagul Barrett „liniștit”, displazie și adenocarcinom.

Spectroscopia cu rezonanță magnetică a probelor de biopsie endoscopică combinată cu analiza statistică conferă un diagnostic de o înaltă acuratețe pentru diferențierea epitelului normal de Esofagul Barrett și de adenocarcinom. Prin această metodă au fost identificate câteva categorii spectrale ale Esofagului Barrett, precum și gradul de risc al fiecăreia de a se maligniza.

Morfometria computerizată pe piesele biopsice este o metodă validă de determinare a gradului displaziei în Esofagul Barrett, iar cuantificarea histomorfometrică a texturii nucleare la pacienții cu displazie severă poate pronostica evoluția spre adenocarcinom.

Analiza ADN-ului prin citometrie imagistică pe piesele de biopsie fixate în formol este o metodă de depistare a anomaliilor ADN-ului și are o sensibilitate mai mare de a prognoștica progresia malignă decât displazia severă diagnosticată histopatologic, și poate fi utilă în stratificarea pacienților cu displazie.

Pierderea heterozigotității pentru unele situs-uri genice (DCC, APC, p53) sunt evenimente care apar prematur în carcinogeneza Esofagului Barrett; în consecință, aceste anomalii ar putea fi considerate potențiali biomarkeri ai progresării neoplaziei la pacienții cu Esofag Barrett aflați sub supraveghere endoscopică și histologică.

Analiza expresiei unui număr limitat și riguros selecționat de gene cu ajutorul RT-PCR (reverse transcriptase – polimerase chain reaction) combinată cu metode bioinformatic (analiza liniară discriminantă și regresia logistică) poate avea utilitate clinică în managementul pacienților cu Esofag Barrett, deoarece permite identificarea modificărilor genetice pe parcursul progresării neoplaziei [20].

Clasificarea moleculară a pacienților cu Esofag Barrett pe seama expresiei unui panel de gene implicate în carcinogeneza gastrointestinală poate avea importanță clinică pentru diagnosticul și tratamentul acestor pacienți.

Monitorizarea evoluției endo-biopsice, deși grevată de multe inconveniente legate de interpretarea endoscopică, de recoltarea biopsiilor și

de diagnosticul histopatologic, permite diagnosticarea displaziei și a carcinomului în stadiul incipient, modificând radical prognosticul. Pe lângă endoscopia standard cu examen histopatologic al pieselor de biopsie, sunt agreate și alte metode de diagnosticare a displaziei: citologia exfoliativă cu recoltare prin periaj esofagian, depistarea carcinomului submucos în ariile de displazie prin ecografie endoscopică etc.

2.5. Histogeneza și malignizarea EB

Inflamația cronică constituie substratul apariției metaplaziei intestinale, indiferent de factorii etiologici. Refluxul gastroesofagian cronic provoacă inflamația și ulcerarea epitelului scuamos, iar dacă persistă, determină apariția metaplaziei intestinale. Epiteliul scuamos devine inițial epitelium columnar de tip cardial, alcătuit din epitelium columnar mucinos și glande mucoase sau mixte muco-oxintice, înainte de intestinalizare.

Persistența agresiunii și a inflamației cronice transformă epitelium columnar mucinos în fenotip intestinal, ca rezultat al reacției metaplazice secundare. Metaplazia intestinală indusă de boala de reflux este de regulă de tip incomplet, fiind alcătuită dintr-o mixtură de celule caliciforme și epitelium columnar mucinos de tip gastric.

Dereglările motilității esofagiane ce apar cu timpul, sunt secundare fibrozei parietale și atrag după sine creșterea volumului refluxatului prin incompetența sfincterului esofagian inferior, și scăderea clearance-ului esofagian din cauza deficitului de motilitate esofagiană, conducând la un contact prelungit al masei refluxate cu mucoasa esofagiană.

Metaplazia intestinală reprezintă leziunea comună precursoră adenocarcinomului dezvoltat pe Esofagul Barrett și adenocarcinomului de cardiac; tipul I apare pe segmentul de Esofag Barrett, iar tipul II – pe metaplazia cardială. Dacă sfincterul esofagian își păstrează funcția, aceasta limitează apariția metaplaziei intestinale la nivelul cardiac, este însă posibilă apariția adenocarcinomului pe segment scurt de Esofag Barrett sau a metaplaziei cardiale.

Majoritatea autorilor sunt de acord că secvența patogenică este următoarea: boala de reflux, metaplazie intestinală, displazie (displazie ușoară, displazie severă), carcinom *in situ*, apoi invaziv.

Actualmente, metaplazia intestinală este considerată ca cel mai important factor de risc pentru apariția displaziei și a adenocarcinoamelor de joncțiune. Displazia este interpretată ca leziune precursoră a can-

cerului invaziv, iar displazia high-grade (DHG) este frecvent asociată cu adenocarcinomul.

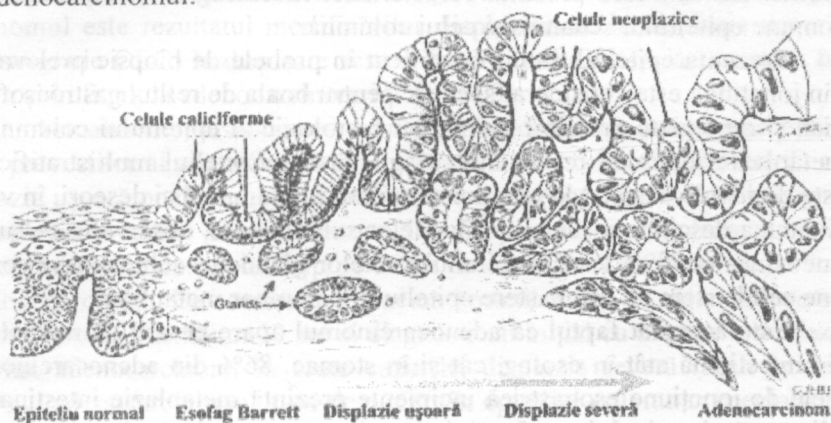


Fig. 9. Evoluția modificărilor histopatologice ale metaplaziei de tip Barrett

De asemenea, refluxul gastroesofagian persistent este considerat ca factor de risc independent pentru malignizarea Esofagului Barrett.

Apariția metaplaziei intestinale se datorează alterării procesului de diferențiere a celulelor stem epiteliale multi-potente sub influența factorilor locali de agresiune și a procesului de reparare.

Celulele caliciforme nu caracterizează mucoasa cardială sau fundică; prezența acestora oriunde în esofag este anormală și constituie elementul care permite diagnosticarea Esofagului Barrett. Din păcate, originea acestor celule nu este cunoscută. Celulele stem multi-potente pot fi localizate în stratul bazal al epitelului scuamos, glandele și ductele submucoase, epiteliul cardial, resturile congenitale ale epitelului gastric sau intestinal la nivelul esofagului și/sau mezenchimul subepitelial al esofagului.

S-a demonstrat că celulele de origine ale metaplaziei intestinale, la nivelul esofagului, provin din celule specifice mai mult esofagului decât stomacului. Există date conform cărora ductele glandulare din mucoasa esofagiană conțin celulele stem, care se pot diferenția în epiteliul columnar.

Unii autori afirmă că celulele scuamoase se transformă în celule columnare trecând printr-o fază intermediară sau de tranziție, înainte de intestinalizare.

În 1993, *Shields* a raportat prezența unui tip distinct de epitelii multistratificat, care prezintă caracteristici morfologice și citochimice comune epiteliului scuamos și celui columnar.

Prezența epiteliului multistratificat în probele de biopsie prelevate din joncțiune este considerat specific pentru boala de reflux gastroesofagian și reprezintă probabil un marker histologic al epiteliului columnar metaplazic indus de reflux în esofagul distal. Epiteliul multistratificat este de regulă detectat la joncțiunea scuamo-columnară și deseori, în vecinătatea deschiderii ductelor glandelor submucoase, observație ce susține teoria conform căreia epitelii ductelor glandelor submucoase conține celule stem ce dau naștere epiteliului columnar metaplazic.

Este acceptat faptul că adenocarcinomul apare pe arii de metaplazie intestinală atât în esofag, cât și în stomac. 86% din adenocarcinoamele de joncțiune esogastrică incipiente prezintă metaplazie intestinală adiacentă; la nivelul esofagului, asocierea „metaplazie intestinală – adenocarcinom” pare a fi mai frecventă decât la nivelul cardiei. Cele mai multe tumori canceroase apar în secvența „metaplazie intestinală – displazie – adenocarcinom” [27].

Malignizarea Esofagului Barrett constă în acumularea unor anomalii genetice care cauzează incapacitatea celulelor de a răspunde la propriile semnale de creștere, ignorarea semnalelor de inhibare a creșterii, evitarea apoptozei, replicarea și angiogeneza necontrolată. Alterarea genelor supresoare tumorale, printre care p53 și p16 sunt evenimente ce apar prematur în secvența „metaplazie – displazie – adenocarcinom”, și este urmată de pierderea punctelor de control ale ciclului celular și a heteozigozității (LOH), în special pentru cromozomii 4 (brațul lung), 5q (APC), 17p (p53) și 18q21.1 (DCC). Progresarea instabilității genomice conduce la erori genetice cumulative și la generarea de clone ale celulelor transformate [20].

În pofida faptului că Esofagul Barrett este considerat ca fiind principalul factor de risc pentru apariția adenocarcinomului esofagian, totuși unii pacienți nu vor evolua niciodată spre cancer. Astfel, în 1991, *Blot* confirmă faptul că 80% din adenocarcinoamele asociate Esofagului Barrett apar în esofagul distal, de aceea acestea trebuie deosebite de ulcerile esofagiene benigne și de toate tipurile histologice de carcinoame ce apar la nivelul esofagului inferior și pe partea (1/3) proximală a stomacului [13].

Esofagul Barrett este un model perfect de evoluție a unei leziuni pre-maligne spre o neoplazie. Astfel *Attorki* și *Skinner* afirmă că adenocarcinomul este rezultatul modificărilor displazice de la displazie ușoară (low-grade DLG) la displazie severă (high-grade DHG), la carcinom *in situ* și în final, la adenocarcinom invaziv [63].

Actualmente, displazia este singurul factor de risc, unanim acceptat ca prevestitor al adenocarcinomului la pacienții cu Esofag Barrett. Displazia ușoară poate facilita identificarea pacienților care vor evolua spre displazie severă și adenocarcinom. Din 50 pacienți cu displazie severă, monitorizați endoscopic timp de 5 ani de către *Dent*, 32% au dezvoltat adenocarcinom. De asemenea, 5 pacienți monitorizați de către *Hameete-man* timp de maximum 10 ani și diagnosticați inițial cu displazie, au dezvoltat adenocarcinom. În toate cazurile, displazia severă (high-grade) și/sau adenocarcinomul s-au dezvoltat în epiteliul columnar specializat similar celui intestinal [29].

Weston a demonstrat în 1997 că frecvența displaziei pe segmentul scurt este de 8%, în timp ce pe segmentul lung – de 24%. El susține că în diagnosticarea inițială a Esofagului Barrett este esențială căutarea adenocarcinomului sau a displaziei în probele de biopsie ale mucoasei multiple, iar supravegherea riguroasă a acestui gen de pacienți reprezintă singura metodă de reducere a mortalității cauzate de această boală. Dacă displazia a fost detectată pe probele de biopsie, lamelele trebuie examinate de un alt histopatolog cu experiență în domeniu, iar dacă diagnosticul de displazie severă sau adenocarcinom este incert, endoscopia trebuie repetată fără întârziere pentru a obține următoarele probe de biopsie.

Pe lângă displazie, la dezvoltarea adenocarcinomului pe Esofag Barrett contribuie: lungimea epiteliului columnar, severitatea esofagitei peptice și factorii genetici. În 1988, *Robertson* a sugerat că incidența adenocarcinomului este mai mare dacă lungimea Esofagului Barrett depășește 8 cm, însă nu s-a putut demonstra că persistența esofagitei peptice influențează riscul de apariție al adenocarcinomului [13].

În 1999, *Hirota* a realizat un studiu prospectiv pentru determinarea prevalenței Esofagului Barrett cu segment lung și scurt, asociat cu displazie și cancer. Rata displaziei a fost de 15,4% pentru segmentul lung și de 8% pentru segmentul scurt. Toți pacienții prezentau displazie ușoară. Studiile afirmă că segmentul lung prezintă un risc ceva mai sporit de apariție a unei tumori canceroase, însă chiar și la pacienții cu segment foarte scurt acest risc nu poate fi ignorat [10].

Adenocarcinomul invaziv este asociat cu arii focale sau extinse de displazie severă. Ariile microscopice cu diferite grade de displazie sunt de regulă dispuse în mozaic, ceea ce explică dificultățile de prelevare a probelor de biopsie de pe adenocarcinomul Esofagului Barrett cu displazie severă.

În 1998, *Katz* afirmă că pentru acești pacienți, practicarea chirurgiei antireflux este un mijloc eficient de profilaxie a transformării neoplazice a Esofagului Barrett. *Katz* mai afirmă că dacă displazia ușoară regresează, supravegherea endoscopică trebuie efectuată la intervale de 1 sau 2 ani. Acest interval este rezonabil deoarece rezultatele cercetărilor au arătat că, pe leziuni de Esofag Barrett fără displazie, displazia severă sau adenocarcinomul nu apar mai devreme de 2 ani. Pacienții la care displazia ușoară persistă în ciuda terapiei antireflux sau a tratamentului medical sunt potențiali candidați pentru o terapie ablativă pe cale endoscopică [13].

Din punct de vedere genetic, evoluția Esofagului Barrett spre adenocarcinom esofagian este un proces cu stadii multiple, ce poate implica p16 (mutația 9pLOH), p53 (mutația 17pLOH) și anormalități citometrice (4N, aneuploidie). Deoarece este posibil ca majoritatea pacienților cu Esofag Barrett să nu dezvolte cancer de-a lungul perioadei de monitorizare, se poate identifica un grup cu risc sporit pe baza biomarkerilor cu valoare de prognostic și/sau predictivă.

Utilizând analiza citometrică în flux a ADN-ului din epiteliul columnar, în 1987, *Reed* a observat că aneuploidia și/sau creșterea fracțiunii j32-tetraploide sunt factori predictivi ai transformării displaziei ușoare în displazie severă sau adenocarcinom.

2.6. Ecografia endoscopică

Această investigație este extrem de utilă pentru diagnosticul stadial și precoce al adenocarcinomului esofagian. Ecografia endoscopică poate determina, cu o acuratețe mai mare decât tomografia computerizată, profunzimea invaziei peretelui esofagian și prezența adenopatiei mediastinale (*Fig. 10*).

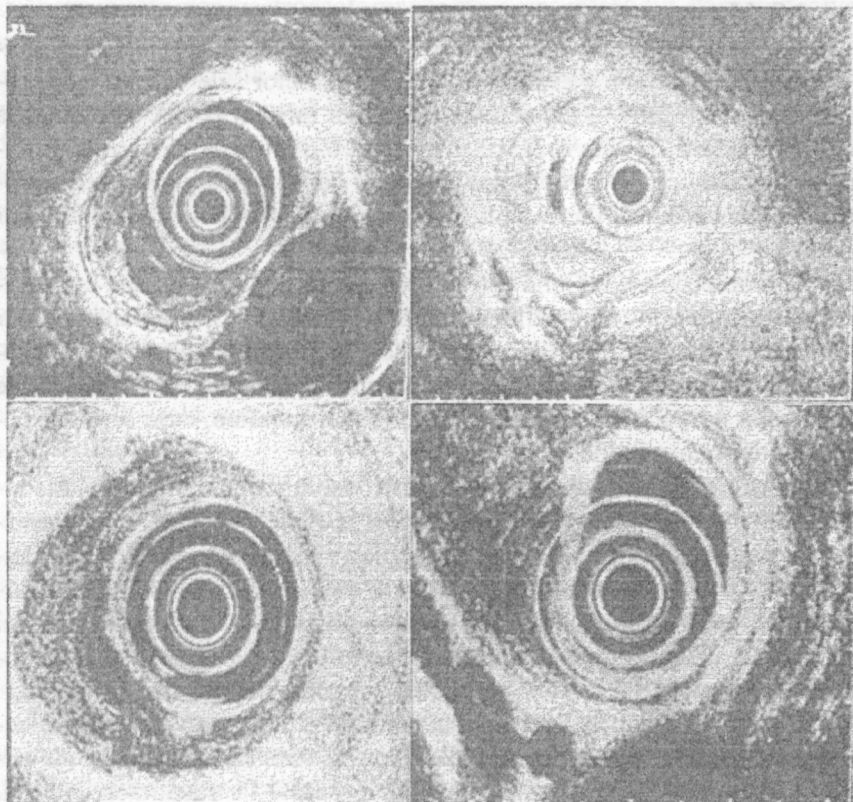


Fig. 10. Ecografia endoscopică la Esofagul Barrett

2.7. Scintigrafia

Technețiul 99 este captat selectiv de mucoasa de tip gastric, și anume de celulele secretoare de mucus. Această investigație a fost practică de unii autori pentru diagnosticul și monitorizarea pacienților cu EB.

Inconveniențele scintigrafiei:

- epiteliul de tip intestinal și deci, cel mai susceptibil de malignizare, nu captează Tc;
- diagnosticul este evident doar atunci când leziunile sunt prezente pe segmente lungi, de peste 5-6 cm, pe când pentru segmentele mai mici de 3-4 cm sensibilitatea scade sub 45%.

Din aceste motive, scintigrafia are o *valoare redusă* pentru diagnosticarea EB.

2.8. Manometria și pH-metria

Manometria esofagiană este o tehnică folosită pe larg pentru examinarea funcției motorii a esofagului și a sfincterelor sale – sfincterul esofagian superior (SES) și sfincterul esofagian inferior (SEI). Manometria este indicată ori de câte ori este suspectată o disfuncție motorie a esofagului, pe baza unor simptome ca disfagia, odinofagia sau durerea retrosternală noncardiacă, iar tranzitul baritat și endoscopia nu identifică clar o cauză.

Manometria esofagiană este recomandată mai ales pentru confirmarea diagnosticului tulburărilor primare de motilitate esofagiană, cum ar fi achalazia, spasmul esofagian difuz, esofagul „nutcracker” și hipertonia SEI. De asemenea, manometria identifică tulburările de motilitate esofagiană nespecifice, secundare unor boli sistemice, cum ar fi sclerodermia, dermatomiozita, polimiozita.

La pacienții cu boala de reflux gastroesofagian simptomatic, manometria esofagiană poate identifica un SEI inefficient și evalua peristaltismul esofagian și amplitudinea contracțiilor. Manometria este o investigație utilă pentru evaluarea preoperatorie a pacienților înainte de chirurgia antireflux. Aceasta permite selectarea procedurilor adecvate funcției esofagiene. De asemenea, manometria se utilizează pentru stabilirea poziției SEI, în vederea plasării electrodului pentru pH-metria esofagiană.

Manometria esofagiană se practică utilizându-se transductori electronici sensibili la presiune, localizați într-un cateter sau catetere cu orificii laterale prin care se perfuzează apă, atașate la transductori externi. Cateterul poate avea 3 sau mai multe orificii, situate la distanțe diferite.

Majoritatea laboratoarelor folosesc un cateter din 8 conducte adiacente, prin care o pompă pneumo-hidraulică perfuzază apă. Patru orificii laterale sunt situate la același nivel, la 90 grade unul de celălalt, alte patru orificii – la intervale de 5 cm și sunt orientate radial la 72 grade unul de celălalt, pe circumferința cateterului. Acest tip de cateter este folosit și pentru măsurarea tridimensională a vectorului de volum al SEI. Pentru evaluarea sfincterului superior pot fi utile și alte tipuri speciale de catetere.

Pacientului îi este interzisă alimentația și hidratarea timp de 6 ore înainte de investigație. Cateterul se introduce pe nas, prin esofag, până când dispozitivul cu 4 orificii dispuse radial ajunge în stomac. Se determină presiunea bazală intragastrică, apoi cateterul este retras câte 0,5 cm și la fiecare pas se înregistrează presiunea. Pe măsură ce senzorul de presiune

străbate joncțiunea gastroesofagiană, creșterea presiunii deasupra nivelului joncțiunii gastrice sugerează marginea inferioară a SEI. Punctul de inversiune respiratorie este identificat acolo, unde excursiile pozitive ce apar în abdomen în timpul inspirului, se schimbă cu excursiile negative din torace. Punctul de inversiune respiratorie, și anume poziția hiatusului diafragmatic, este punctul de referință față de care se măsoară amplitudinea presiunii SEI și lungimea porțiunii sfincterului expusă presiunii abdominale. Pe măsură ce senzorul de presiune este retras din corpul esofagului, limita superioară a SEI este stabilită; din acest moment, presiunea scade până la nivelul obișnuit al presiunii din esofag. Prin aceste măsurări ale presiunii sunt determinate lungimea porțiunii abdominale și lungimea totală a SEI.

Următoarele valori ale măsurărilor efectuate confirmă ineficiența sfincterului:

- presiunea medie a SEI mai mică de 6 mmHg, lungimea medie expusă la presiunea pozitivă din abdomen – mai mică sau egală cu 1 cm,
- lungimea totală a sfincterului mai mică sau egală cu 2 cm. Folosind cele patru orificii situate radial, se poate construi imaginea tridimensională a presiunii sfincterului, marcându-se valorile acesteia în jurul unei axe care reprezintă presiunea intragastrică.

Volumul circumscris de imaginea tridimensională a SEI, vectorul volum, integrează valorile presiunii exercitate asupra întregii lungimi și circumferințe a sfincterului. Calcularea acestui vector permite manometriei identificarea unui sfincter mecanic defectuos în comparație cu tehnicile standard.

Pentru a evalua relaxarea SEI postcontractie, un senzor de presiune este poziționat în zona de presiune maximă. Se efectuează 10 înghițituri cu apă (a câte 5 ml). În mod normal, presiunea SEI ar trebui să scadă la nivelul presiunii gastrice după fiecare înghițitură.

Studiile de manometrie esofagiană efectuată la pacienții cu Esofag Barrett relevă cel mai frecvent o scădere importantă a presiunii în SEI, de aceea acești pacienți sunt predispuși la reflux gastroesofagian. De asemenea, în unele cazuri se constată o contractilitate esofagiană scăzută, ceea ce întârzie clearance-ul conținutului iritativ din esofag. Tranzitul esofagian este semnificativ mai încetinit la cei cu Esofag Barrett.

Manometria corpului esofagian poate detecta ineficiența clearance-ului esofagian prin analiza amplitudinii și vitezei de propagare a undelor

peristaltice. La pacienții cu EB se observă unde peristaltice de amplitudine joasă ce pot explica parțial clearance-ul esofagian alterat.

Deși etiologia și factorii de risc ai Esofagului Barrett nu au fost complet definiți, prezența sa este corelată cu frecvența și durata simptomatologiei refluxului gastroesofagian – obiectivate prin valorile pH-metriei esofagiene, prin prezența și mărimea herniei hiatale – evidențiate prin tranzitul baritat esogastric în ortostatism și în poziții speciale (Trendelenburg, procubit), prin starea sfincterului esofagian inferior și motilitatea esofagiană, determinate prin manometrie esofagiană.

O parte din pacienți au o sensibilitate esofagiană scăzută la durere și, în consecință, refluxul conținutului gastroduodenal poate să nu fie însoțit de pirozis sau durere retrosternală. Aceasta se poate constata prin monitorizarea timp de 24 ore a pH-ului esofagian: se observă că episoadele de reflux nu se corelează cu apariția durerii.

Analizele înregistrărilor pH-ului la pacienții cu reflux gastroesofagian arată că expunerea esofagului la un pH cu valori cuprinse între 0-1 și 7-8 este însoțită de leziuni ale mucoasei (esofagită, stricturi, Esofag Barrett). Monitorizarea pH-ului esofagian timp de 24 ore este utilă atât pentru diagnosticarea refluxului gastroesofagian cât și pentru pronosticul complicațiilor bolii.

Aceste date arată că, pacienții cu Esofag Barrett prezintă reflux gastroesofagian în cantitate excesivă, iar compoziția acestuia este neobișnuită. Acest tip de reflux poate să nu fie cauza durerii, esofagul poate fi inefficient în a îndepărta materialul iritant, iar vindecarea leziunilor apărute poate fi întârziată. De aceea, pacienții cu Esofag Barrett au frecvent complicații ale refluxului gastroesofagian: ulceratii, stricturi, sau hemoragii, mai puțin frecvente la pacienții cu segment scurt de Esofag Barrett.

Monitorizarea timp de 24h a pH-lui esofagian

Monitorizarea timp de 24 h a pH-ului esofagian, cea mai eficientă metodă de măsurare a supra expunerii esofagului la sucul gastric, se efectuează plasând un electrod de măsurare a pH-ului la 5 cm deasupra marginii superioare a SEI, determinate manometric, iar acesta se conectează la un dispozitiv de stocare a datelor. Această metodă măsoară timpul de expunere a mucoasei esofagiene la sucul gastric, capacitatea esofagului de a curăța refluxul acid și corelează expunerea la acid a esofagului cu simptomele pacientului.

Sunt necesare 24 h pentru ca măsurătorile să fie făcute de-a lungul unui ciclu circadian complet. Aceasta permite măsurarea efectului unor activități fiziologice, alimentația și somnul, asupra refluxului sucului gastric în esofag. Rezultatele sunt exprimate prin timpul în care pH-ul esofagian a fost inferior valorii 4.

Mai sunt necesare alte două măsuratori: frecvența episoadelor de reflux și durata lor. Toate datele sunt apoi prelucrate în calculator cu ajutorul unor programe speciale. Astfel se pot calcula mai multe scoruri pentru stabilirea expunerii esofagiene la reflux. Parametrii RGE care compun scorul DeMeester sunt:

- numărul de episoade de reflux în 24 de ore (refl/ 24 h);
- numărul de episoade de reflux mai lungi de 5 min (refl/24 h);
- durata celui mai lung episod de reflux (min);
- procentul din perioada de monitorizare cu pH mai mic de 4 (timp total, % din 24 h);
- procentul din perioada de monitorizare cu pH mai mic de 4 în clinostatism (% din 24 h);
- procentul din perioada de monitorizare cu pH mai mic de 4 în ortostatism (% din 24 h).

Detectarea expunerii prelungite a esofagului la suc gastric acid este mai sigură decât cea la suc gastric alcalin.

Ca și consecință a RGE prelungit, disfuncția sfincterului esofagian inferior (SEI) este mai caracteristică Esofagului Barrett decât BRGE sau HH. Măsurarea presiunii la nivelul SEI la pacienții cu EB a demonstrat că lungimea totală a esofagului, lungimea intraabdominală și presiunea SEI sunt inferioare celor constatate la pacienții cu BRGE.

De asemenea, s-a constatat că peristaltismul la nivelul esofagului inferior este diminuat și dezorganizat, ceea ce duce în consecință la scăderea clearance-lui esofagian. Aceasta a fost demonstrat de studiile de manometrie continuă, realizată timp de 24 ore [32, 64]. Paralel, pH-metria continuă confirmă faptul că, la pacienții cu BRGE, expunerea esofagului la refluxul acid și alcalin este la limita superioară a valorilor obținute.

Un studiu recent a confirmat faptul că pacienții cu EB au sensibilitate scăzută la refluxatul acid. Proba Bernstein este pozitivă la cantități sporite de refluxat acid și sensibilitatea se manifestă după un timp semnificativ mai mare de la începerea perfuziei intraesofagiene acide,

iar intensificarea normală a reflexului deglutiției, care apare după episoadele de reflux, este mult diminuată [32].

Din păcate, astăzi nu există studii, care ar demonstra că particularitățile sus-menționate ale pH-metriei și manometriei pot juca un rol important în diagnosticarea EB. Însă, detectarea concomitentă a competenței foarte scăzute a SEI, a tulburărilor de motilitate ale esofagului și a expunerii exagerat de mari a mucoasei esofagiene la refluxatul acid sau mixt sporește probabilitatea prezenței metaplaziei de tip Barrett.

Manometria și pH-metria sunt însă utile pentru evaluarea eficienței tratamentului medical și mai ales al tratamentului chirurgical antireflux.

Ultimele noutăți în diagnostica EB se bazează pe examenul imunohistochimic și molecular. Imunohistochimia mucinelor, studiul anomaliilor ciclului celular, și cercetările genetice pot constitui metode de monitorizare a evoluției displaziei [20].

MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU ESOFAG BARRETT

3.1. Aspecte generale ale monitorizării pacienților cu EB

Din cauza riscului crescut de dezvoltare a adenocarcinomului esofagian, în multe centre medicale, au fost instituite programe de monitorizare a pacienților cu EB cu scopul de a îmbunătăți diagnosticarea precoce a displaziilor severe.

Este mult mai important de a nu subestima modificările de orice ordin morfopatologic și de a ține cont de faptul că polimorfismul schimbărilor morfologice este doar în direcția spre cancer.

Actualmente, nu s-a ajuns la un consens în ceea ce privește conduita terapeutică și monitorizarea pacienților cu EB. Programele și schemele de monitorizare variază, uneori considerabil, de la o regiune la alta și de la o țară la alta.

Astfel, pacienții cu simptomatologie (dispepsie, pirozis, disfagie, regurgitații sanguinolente, scădere ponderală, anemie) sunt supuși endoscopiei digestive superioare; în cazul celor cu suspiciune de cancer și hemoragie digestivă superioară (HDS), această investigație se va efectua urgent. Celorlalți pacienți le este indicată endoscopia cât mai devreme, înaintea inițierii oricărui tratament, pentru a stabili diagnosticul și a începe un tratament adecvat. De multe ori însă, pacienții sunt tratați simptomatic, iar examenul endoscopic este amânat și indicat doar în condițiile persistenței și agravării simptomatologiei. Trebuie reținut că, după un tratament simptomatic, examenul endoscopic, poate îngreuna stabilirea diagnosticului.

După identificarea aspectului endoscopic al Esofagului Barrett, se indică prelevarea probelor de biopsie, pentru confirmarea diagnosticului și pentru detectarea prezenței metaplaziei de tip intestinal și a displaziei. Unii endoscopiști practică doar 1 sau 2 teste de biopsie, pe când alții preferă să recolteze probele după un anumit protocol [63].

Schemele de prelevare a biopsiilor sunt aceleași: prelevarea din cele 4 cadrane, la fiecare 1-3 cm de lungime, începând de la cardia și până în plin epiteliu normal esofagian. Acest protocol prelungește cu cel puțin 20 de minute investigația, crește și sarcina histopatologului, și costul investigației.

Rezultatele probelor de biopsie le poate interpreta doar un histopatolog cu experiență.

Există următoarele situații:

1. Probele de biopsie dezvăluie *metaplazie intestinală specializată* (MIS):

- Unii specialiști tratează pacienții simptomatic și repetă examenul endoscopic peste 1-3 ani.
- Majoritatea specialiștilor preferă administrarea, pe termen lung, a inhibitorilor pompei de protoni sau chirurgia antireflux. Peste 1 sau 2 ani, repetă explorarea (mai ales la pacienții care au fost supuși intervenției chirurgicale), pentru a constata dacă leziunea a regresat, staționează sau evoluează spre displazie sau cancer.

2. *Displazie ușoară*:

- Intervalul de screening scade la 3-6 luni.

3. *Displazie severă*:

- Unii specialiști scad intervalul de screening la 3-6 luni.
- Alții preferă esofagectomia.

4. *Adenocarcinom*:

- Toți autorii preferă rezecția esofagiană.

În regiunea Trent din Anglia, a fost efectuat un studiu pe 79 de endoscopiști practicanți, cărora li s-a trimis un chestionar relativ la conduita lor față de EB. 73% au returnat chestionarul. Dintre aceștia, 90% monitorizau pacienții, majoritatea – anual, și doar câțiva – la 2-3 ani. 65% din ei, prelevau biopsii, cei mai mulți (74%) – nesistematic. În cazul depistării displaziei ușoare, 62% au redus intervalul la 6 luni. În cazul depistării displaziei severe, 60% au redus intervalul la 3 luni, restul au rămas la 6 luni [1].

Acest studiu arată că, deși este acceptată ideea, conform căreia este necesară aplicarea unui program de monitorizare, în practică, există mari variații în privința metodologiei și a conduitei terapeutice.

Unii specialiști urmează acest program, alții tratează EB la fel ca BRGE, adică simptomatic, iar controalele le efectuează numai în caz de necesitate.

La conferința de consens din cadrul celui de al VII-lea Congres Mondial al Societății Internaționale de Boli ale Esofagului, s-a formulat un protocol, respectarea căruia se recomandă în cazurile de EB și displazie severă descoperite pe cale endoscopică.

Esofag Barrett, indiferent de lungimea segmentului afectat

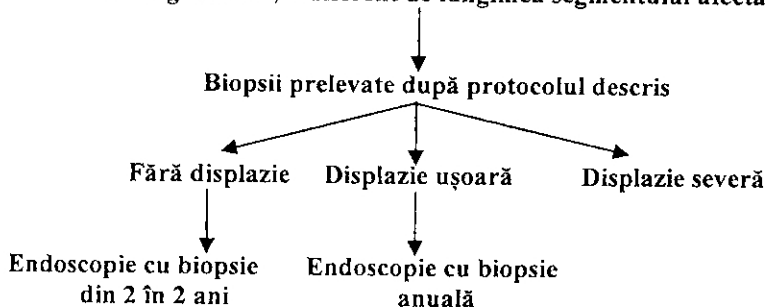


Fig. 11. Screening-ul și supravegherea pacienților cu Esofag Barrett

Un program similar de supraveghere regulată a pacienților cu EB a fost inițiat la institutul Wessex din Marea Briatnie, în scopul depistării precoce a displaziei și neoplaziei esofagiene [68]. În program sunt acceptați pacienții simptomatici și asimptomatici, depistați cu EB pe cale endoscopică; aceștia sunt supuși testelor de biopsie conform unui protocol bine determinat.

Astfel, dacă nu există displazie, examenul endoscopic cu teste de biopsie se repetă anual. Intervalul scade la 6 luni în cazul displaziei ușoare. Dacă se depistează displazie severă sau cancer, atunci se recurge la esofagectomie.

Literatura de specialitate nu raportează studii randomizate referitor la strategiile de monitorizare. Câteva studii cu privire la această problemă au fost efectuate, majoritatea în Anglia, în anii trecuți [3, 12, 17]. În tabelul 1 (p. 49) – rezultatele acestor studii.

Așa dar, într-un studiu efectuat pe 96 de pacienți, *Collins și colab.* (1991) au formulat o serie de *Criterii de includere în pogramul de monitorizare anuală a pacienților cu EB*:

1. Metaplazie de tip gastric peste 3 cm;
2. Informații pertinente despre localizarea joncțiunii scuamo-cilindrice;
3. Prezența/absența HH de alunecare;
4. Confirmarea histologică.

Acești autori au propus și alte criterii:

1. Indicația de esofagectomie;
2. Beneficiul probabil;

3. Complanța pacienților;
4. Limita de vârstă – 75 de ani.

Conform rezultatelor obținute, 96 de pacienți au îndeplinit criteriile de aderare la programul de monitorizare a pacienților cu EB: 10 pacienți cu vârsta între 20-93, iar 55/96 – peste 70 de ani. 10 din 96 aveau adenocarcinom la prezentare, nici unul (0/96) nu a fost diagnosticat cu adenocarcinom în cursul anilor de monitorizare: astfel, 40 din 96 de pacienți (42%) au corespuns criteriilor enunțate de includere în programul de monitorizare. Plus la aceștia, 5-10 noi pacienți vor fi supuși anual examenului endoscopic [3, 12].

Atkinson și colab. (1992) descrie un lot de pacienți cu EB și propune controale endoscopice anuale, mai frecvent, dacă se depistează displazie severă. Drept criterii de includere în program:

- segment afectat peste 5 cm;
- confirmare HP prin teste multiple de biopsie prelevate în 4 cadrane, la 3 cm interval;
- probele se vor examina de un singur anatomopatolog.

Rezultate: dintre pacienții cu displazie severă, spre cancer au evoluat 4 din 5; 3 din 4 din pacienții cu cancer au fost supuși esofagectomiei, unul a decedat, doi au supraviețuit peste 5 ani și 1 pacient nu a fost operat din cauza unui cancer de prostată asociat. Simptomatologia a apărut cu doi ani înainte de stabilirea diagnosticului. Programul a costat 48 000£, adică 12 000£ per cancer depistat [3, 12, 17].

Într-un studiu retrospectiv al cazurilor de EB, diagnosticate pe cale endoscopică la un spital din Liverpool, între 1981 și 1992, *Wright și colab.* (1996) propune ca definiție a EB: „Epiteliu cilindric depistat la peste 3 cm de JEG, cu MIS confirmat”. Grupul de control: pacienții diagnosticați pe cale endoscopică cu adenocarcinom *per primam*. Costul mediu estimat al monitorizării (examen endoscopic anual cu 2 teste de biopsie și o singură vizită la specialist) este de 180 £. Rezultate: EB identificat la 348 pacienți. 47 din 348 au fost depistați cu adenocarcinom. 166 din 301 (55%) cu EB au fost acceptați în programul de monitorizare. Pacienții excluși: 79 – fără indicație chirurgicală, 52 – din greșeală, 3 pacienți au refuzat să adere la program. Media de supraveghere: 2,7 ani pentru bărbați, 2,9 ani pentru femei. La 6 pacienți, EB a evoluat spre adenocarcinom (5 B, 1 F). La toți 6 s-a practicat esofagectomia, la 5 pacienți, aceasta fiind la stadiul 0-IIA, la 1 – la stadiul III. În comparație cu 25 de cazuri de cancer, aflate în afara programului: 12 pacienți –

la stadiul 0-IIA, 13 – la stadiul IIB-IV; rata de depistare a cancerului: 1:59 la B (95%CI; 1:25-1:181) sau 1:167 (1:30-1:6600) la femei per an de monitorizare a pacienților. S-au efectuat 1,4 examene endoscopice per pacient per an. Costul depistării cancerului la un bărbat: 14. 868 £. Costul depistării cancerului la o femeie: 42. 084 £.

Alt studiu realizat de *McDonald și colab.* (1997) a vizat analiza tuturor examenelor endoscopice efectuate între 1984 și 1994 la Leicester, Marea Britanie. Definiții și criterii: metaplazie columnară peste 3 cm, probe de biopsie prelevate la mijlocul segmentului afectat în cele 4 cadrane (fără mapping), displazia/cancerul evaluate de doi anatomopatologi. Criteriu de aderare la program: sub 70 ani și fără patologii concomitente importante. Rezultate: 29 374 de examene endoscopice analizate, 409 cazuri de EB, ce constituie 1,4% din toate examenele endoscopice pentru fiecare an de monitorizare ; la 143 din 409 (35%) din pacienți a fost acceptat screening-ul, 466 au fost depistați cu cancer la prima endoscopie, la 11 din 466 a fost detectat EB + cancer (la 10 din 11 – cu adenocarcinom, la 1 din 11 – scuamos), 3 din 409 au evoluat spre cancer: 2 cu adenocarcinom, unul – diagnosticat postmortem, al treilea, cu cancer scuamocelular, a supraviețuit 3 ani [40].

De asemenea, o analiză sistematică a literaturii (67 de articole care abordează acest subiect) a fost publicată în 1998 [46]. Printre altele, studiul analizează factorii pro și contra programelor de monitorizare:

- *Factori în favoarea screening-ului:*
 - Incidența adenocarcinomului esofagian este în creștere;
 - Prognosticul depinde de stadiul cancerului;
 - Monitorizarea permite depistarea cancerul în stadiu inițial.
- *Factori împotriva screening-ului:*
 - Adenocarcinomul esofagian este totuși relativ rar;
 - Majoritatea cazurilor de cancer sunt descoperite izolat și nu în cadrul unui program de monitorizare;
 - Mortalitatea este joasă, comparativ cu alte tipuri de cancer;
 - Patologia EB nu are efecte negative asupra supraviețuirii, nici asupra speranței de viață;
 - Evoluția spontană a MIS spre displazie și apoi, spre cancer este imprevizibilă;
 - Raportul cost-beneficiu este crescut;
 - Studii randomizate tip caz-control care să demonstreze eficiența programelor de supraveghere nu există.

Majoritatea autorilor consideră că *sunt necesare noi studii* la acest subiect:

- Studii sistematice și meta-analiza sistemelor de monitorizare pentru a obține:
 - Estimarea riscului cumulat al evoluției către cancer;
 - Estimarea beneficiului programelor de screening;
- Studii epidemiologice care să cuantifice legătura dintre BRGE, EB și adenocarcinomul esofagian.

3.2. Supravegherea endoscopică a evoluției EB

Întru optimizarea balanței cost/eficiență în evaluarea endoscopică a evoluției EB, este necesar să se determine intervalul optim de monitorizare. Dat fiind faptul că până la 46% din pacienții operați de adenocarcinom au tumori avansate pe piesele de esofagectomie, iar metaplazia intestinală asociată sugerează faptul persistenței sau asocierii tumorii respective pe fundalul acesteia, monitorizarea endoscopică a Esofagului Barrett, deși controversată, este necesară pentru depistarea leziunilor displazice și a adenocarcinomului incipient, atunci, când există cele mai mari șanse de vindecare.

Deși doar leziunile displazice sunt considerate stări premaligne, iar Esofagul Barrett degenerază doar la 10% din pacienții monitorizați, supravegherea endoscopică a Esofagului Barrett este practică pe scară largă.

Displazia este în corelație cu vârsta pacientului și cu lungimea segmentului de Esofag Barrett. Astfel, în segmentul scurt, probabilitatea apariției displaziei este de 8%, în timp ce în segmentul lung – de 24%.

Printre criteriile endoscopice ale displaziei sunt: **esofagita severă, formațiunile protruzive la nivelul mucoasei, ulcerul Barrett și structurile esofagiene**. Pacienții care prezintă cel puțin unul dintre acești markeri endoscopici au un risc de 6,7 ori mai mare de a dezvolta displazie severă și adenocarcinom, iar la cei cu doi sau mai mulți markeri riscul crește de 14 ori.

Dent recomandă pacienților fără displazie biopsie endoscopică repetată, la intervale de 18 luni. La pacienții cu displazie ușoară, există posibilitatea ca aceasta să fie provocată de modificările inflamatorii ale esofagitei și trebuie identificată prin teste de biopsie repetate, după 12 săptămâni de tratament cu inhibitori ai secreției gastrice.

Riscul pacienților diagnosticați cu displazie ușoară de a dezvolta adenocarcinom nu este considerat suficient de înalt ca să justifice resecția esofagiană. De aceea, acestora li se recomandă teste de biopsie repetate la intervale de 6 luni, deoarece displazia severă poate apărea pe leziuni de displazie ușoară.

Protocolul actual de supraveghere endoscopică se bazează pe gradul displaziei. ACG (American College of Gastroenterology) recomandă screening endoscopic pacienților peste 50 ani, cu simptome ale bolii de reflux gastroesofagian; cei cu Esofag Barrett, trebuie tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) și supravegheați endoscopic la 3 ani, în absența displaziei.

Dacă displazia ușoară este confirmată, se recomandă efectuarea examenului endoscopic anual, până la dispariția displaziei. Deoarece displazia severă constituie principalul factor de risc al adenocarcinomului, descoperirea acestei leziuni impune o supraveghere intensă, o dată la 3 luni, sau intervenție chirurgicală sau endoscopică, din simplul motiv că 40-50% din pacienți dezvoltă adenocarcinom în următorii 5 ani.

Protocolul de biopsiere al pacienților cu leziuni displazice impune utilizarea unor pense de biopsie cu capacitate mare, dar leziunile displazice și de adenocarcinom pot scăpa diagnosticului, dat fiind faptul că doar 3,5% din suprafața mucoasei este biopsiată.

Cromoendoscopia cu albastru de metilen este o metodă ieftină și eficientă pentru biopsierea țintită și poate fi utilizată în supravegherea endoscopică a Esofagului Barrett, dar unele studii recente au arătat că albastrul de metilen provoacă alterări oxidative ale ADN-ului epitelului columnar și are o sensibilitate mai mică în detectarea displaziei față de biopsierea randomizată.

Din cauza sensibilității reduse, autofluorescența (21%) și cromoendoscopia (37%) nu constituie tehnici potrivite pentru reducerea numărului de teste de biopsie necesare depistării focarelor de displazie severă și adenocarcinom. Examinarea endoscopică atentă și biopsierea randomizată constituie standardul de aur în supravegherea Esofagului Barrett.

Totuși, potrivit afirmațiilor mai multor autori, programele de supraveghere a Esofagului Barrett bazate pe factorii de risc curenți – prezența esofagitei severe, a ulcerului Barrett, a formațiunilor protruzive mucoase sau stricturilor esofagiene – nu contribuie la reducerea mortalității prin adenocarcinom al joncțiunii esogastrice.

Supravegherea endoscopică a Esofagului Barrett o dată la 3 ani, a displaziei ușoare – anual și a displaziei severe – o dată la 3 luni, nu pare să prezinte avantaje: rata de recurență a EB și mortalitatea rămân tot atât de înalte, determinate de creșterea numărului de esofagectomii. Supravegherea endoscopică este costisitoare și perturbază calitatea vieții pacienților supraveghiați.

Observatorii independenți dau rareori aceeași interpretare histopatologică a Esofagului Barrett, a displaziei și a cancerului, iar recoltarea inadecvată a probelor de biopsie poate conduce la erori de diagnostic. Toate acestea vorbesc despre ineficiența strategiei curente de supraveghere a Esofagului Barrett.

Adeseori, pacienții cu risc sporit sunt omiși, iar pacienții cu risc scăzut sunt supravegheați îndeaproape. Ținând cont de riscul mic de malignizare al Esofagului Barrett – 0,5-1% pe an de supraveghere endoscopică – intervalul de supraveghere la care metoda ar fi eficientă, din punct de vedere al costurilor, este de 5 ani.

Aplicarea pe scară largă a programelor de supraveghere endoscopică nu este economică, mai ales în rândul populației cu frecvență mică a Esofagului Barrett și a displaziei.

Deseori, malignizarea incipientă a Esofagului Barrett nu este vizibilă la examenul endoscopic și de aceea poate evolua nedetectată până când boala progresează spre adenocarcinom invaziv. În mod obișnuit, detectarea displaziei și a cancerului la pacienții cu Esofag Barrett se realizează cu ajutorul testelor de biopsie randomizate, efectuate în timpul endoscopiei convenționale standard.

Însă probele de biopsie extrase prin endoscopic sunt doar mostre foarte mici prelevate din segmentul de epiteliu columnar, de aceea displazia și adenocarcinomul pot fi omise, mai ales în cazul mucoasei Barrett plate. Ariile de displazie severă și adenocarcinom sunt de dimensiuni mici (cca 1 cm), biopsierea acestora fiind adeseori dificilă.

Actualmente, se testează eficiența în depistarea și supravegherea Esofagului Barrett a unui număr mare de noi tehnici imagistice, ca de exemplu endoscopia cu magnificație de înaltă rezoluție, endoscopia cu autofluorescența etc.

Utilizarea endoscoapelor cu rezoluție înaltă și cu distanța focală reglabilă permit endoscopistului să *focuseze* imaginea în aria de interes. Endoscopia cu magnificație permite vizualizarea detaliilor de pe mucoasă și este în general utilizată în combinație cu cromoendoscopia.

Imaginea detaliilor mucoasei poate fi îmbunătățită prin utilizarea endoscopiei cu imagine în banda îngustă, iar rețeaua vasculară superficială poate fi vizualizată în detaliu. Modul standard cu rezoluție înaltă al sistemului NBI (narrow band imaging – imagine în banda largă) permite ca imaginea luminii albe să fie descompusă în imagini secvențiale, prin utilizarea filtrelor pentru lumină roșie, verde și albastră. În modul NBI, lărgimea de bandă este îngustată, iar contribuția filtrului albastru se poate mări, ceea ce îmbunătățește contrastul și permite vizualizarea detaliilor de pe mucoasă.

Această tehnică este promițătoare pentru obținerea unor imagini comparabile cu cele obținute prin endoscopia cu magnificație, dar fără utilizarea coloranților. NBI facilitează identificarea ariilor displazice și recoltarea probelor de biopsie țintite.

Metoda este capabilă să recunoască arhitectura suprafeței mucoasei esofagiene și este superioară metodei de biopsie randomizată în ceea ce privește diagnosticarea Esofagului Barrett, chiar și pe segment scurt. NBI necesită jumătate din numărul de teste de biopsie pentru confirmarea metaplasiei intestinale, comparativ cu biopsia randomizată, dar este limitată în ceea ce privește confirmarea displaziei.

Pentru a mări posibilitățile de detectare a leziunilor canceroase, tehnicile optice utilizează lumina; acestea includ: tehnicile spectroscopice și tomografia cu coerență optică.

Endoscopia cu fluorescență presupune utilizarea luminii ultraviolete sau albastre pentru stimularea unor molecule fluorofore, care, prin excitație, emit o lumină fluorescentă cu o lungime de undă ce se extinde de la verde până la roșu. Fenomenul se numește *autofluorescență*, deoarece fluoroforele sunt endogene: fibrele de colagen, dinucleotidele adenin-nicotin-amidele reduse, aminoacizii aromatici și porfirinele.

Endoscopia cu autofluorescență facilitează identificarea ariilor displazice și recoltarea probelor de biopsie țintită. La populația cu prevalență sporită a displaziei, această metodă îmbunătățește rata de diagnostic față de endoscopia cu biopsie randomizată, dar nu este una potrivită pentru înlocuirea acesteia.

Avantajul tehnicilor imagistice constă în posibilitatea scanării unor arii mai mari ale segmentului de Esofag Barrett, precum și în evidențierea, în timp real, a ariilor cu risc sporit, ce pot fi supuse biopsiei sau direct terapiei ablativă.

Tomografia cu coerența optică, analogă ultrasunetului, are o rezoluție de 10 microni și furnizează imagini ale secțiunilor tractului gastro-intestinal în timp real. Această corelație cu proprietățile de dispersie a luminii de către mucoasa Esofagului Barrett face metoda adecvată pentru diagnosticarea metaplaziei intestinale și a detecției displaziei severe la pacienții cu Esofag Barrett. Tomografia este o metodă a cărei sensibilitate este de 97%, specificitatea fiind de 92%, cât privește displazia severă, sensibilitatea este de 100%, iar specificitatea de 85%.

Endomicroscopia permite diferențierea tipurilor celulare epiteliale *in situ*, detectând modificările celulare și vasculare ale epiteliului columnar în timpul endoscopiei. Metoda are o acuratețe de 97,4% în pronosticul neoplaziei asociate.

CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN ESOFAGUL BARRETT

În ultimul deceniu, pentru tratarea EB, s-au definit 2 opțiuni majore: tratamentul conservativ vs cel chirurgical. Tratamentul medicamentos se bazează pe asocierea inhibitorilor pompei de protoni (IPP) cu medicația prokinetică. Această asociere scade drastic secreția acidă și volumul refluxului, și sporește evacuarea gastrică. Într-o oarecare măsură însă, persistă un reflux acid sau mixt, în ciuda tratamentului. Pe termen lung însă, această reducere a refluxului poate fi insuficientă pentru prevenirea apariției complicațiilor.

Chirurgii consideră că numai intervenția chirurgicală este eficientă și justificată din orice punct de vedere.

Chirurgia laparoscopică antireflux este o metodă care poate concura astăzi cu tratamentul chirurgical clasic. Procedeele laparoscopice antireflux au scopul de a restabili competența sfincterului esofagian inferior. Dar nici în cazul tratamentului chirurgical nu există certitudinea că se poate preveni evoluția spre complicații.

4.1. Tratamentul medicamentos

Terapia antiacidă cu inhibitori ai pompei de protoni ameliorează sau chiar elimină simptomele bolii de reflux gastroesofagian prin sporirea pH-ului intragastric și normalizarea pH-ului intraesofagian. La pacienții cu boala de reflux gastroesofagian și Esofag Barrett, care nu prezintă simptome în urma tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni nu este clar dacă expunerea acidă esofagiană continuă și la ce nivel.

Aceasta poate avea implicații la pacienții cu Esofag Barrett, deoarece continuarea expunerii acide determină creșterea proliferării celulare detectată pe mostrele tisulare biopsiate. Terapia medicală poate fi eficientă în ceea ce privește controlul simptomelor bolii de reflux gastroesofagian provocate de acid, dar injuria mucoasei esofagiane poate avansa datorită refluxului alcalin.

Inhibitorii pompei de protoni nu micșorează lungimea Esofagului Barrett, or, utilizarea acestora pe termen lung provoacă apariția insulelor de epiteliu scuamos. La pacienții cu Esofag Barrett tratați cu inhibitori ai pompei de protoni se constată, de asemenea, scăderea incidenței adenocarcinomului (0,13%) și a displaziei. Utilizarea pe termen lung a terapiei

cu inhibitori ai pompei de protoni, chiar și după dispariția simptomelor, este benefică pentru prevenția displaziei și a adenocarcinomului.

Unele cercetări recente au arătat că terapia triplă, care constă în administrarea de inhibitori ai pompei de protoni pentru refluxul acid, de sucralfat pentru refluxul biliar și peptic și de acid folic, ca tratament preventiv al displaziei. Administrate pe termen lung (cca 4 ani), acestea pot vindeca Esofagul Barrett și displazia, eliminând riscul de malignizare.

Supraexpresia ciclooxigenazei-2 (COX-2) se întâlnește frecvent la pacienții cu adenocarcinom pe Esofagul Barrett, iar unele studii recente pe loturi experimentale au arătat că inhibarea COX-2 prin utilizarea inhibitorilor selectivi sau nonselectivi (Aspirina) ar reduce apariția neoplaziei. Inhibitorii selectivi și nonselectivi COX2 reduc inflamația și activitatea COX2, și au un rol preventiv în malignizarea Esofagului Barrett.

Chemo-prevenția cu inhibitori ai pompei de protoni și inhibitori COX2 este justificată de scăderea incidenței adenocarcinomului și a mortalității cauzate de această afecțiune.

Boala de reflux gastroesofagian, fiind o boală cronică, necesită administrarea, ca terapie medicală, de agenți supresori de acid și agenți prokinetici, tot restul vieții. Costul și impactul psihologic al dependenței de medicamente, modificările nedorite ale stilului de viață, incertitudinea efectelor unor medicamente pe termen lung și potențiala persistență a modificărilor mucoasei, în ciuda controlului simptomatologiei, face ca tratamentul chirurgical să fie o opțiune atractivă.

După introducerea IPP, s-a observat că măsurile de regim igienodietetic decubitul cu toracele și extremitatea cefalică elevate, regim hipolipidic, renunțarea la fumat, evitarea clinostatismului postprandial au devenit mai puțin importante.

Inhibiția pompei de protoni și scăderea secreției acide reprezintă, la ora actuală, cea mai eficientă soluție pentru tratamentul medical al esofagitei de reflux, eficientă chiar și în cazul ineficienței antagoniștilor de receptori H2.

Există, totuși, un studiu care contrazice această afirmație. După 12 luni de tratament cu lansoprazol, 30 mg/zi, o treime dintre pacienți au rămas simptomatici, și doar 52% din pacienții cu esofagită de gradul III și IV s-au vindecat. *Lansoprazolul* și *omeprazolul* au eficiență similară și s-au arătat excelente în esofagita de gradul I și II și mai puțin eficiente în cazul esofagitelor severe.

În urma administrării pe termen lung a IPP, pacienții capătă rezistență la tratament și se constată recurența simptomatologiei [49]. Hiperaciditatea poate persista în ciuda tratamentului cu omeprazole; aceasta se explică prin apariția unei hipergastrinemii reactive.

Unii autori subliniază că tratarea refluxului cu omeprazol la pacienții care suferă concomitent și de infecție cu *Helicobacter pylori*, crește riscul de gastrită atrofică.

Pacienții tratați pe cale chirurgicală însă nu se expun acestui risc. În consecință, se sugerează ca, înaintea inițierii unui tratament IPP, să se procedeze la eradicarea infecției cu *H.pylori* [49].

În fine, tratamentul cu IPP reduce aciditatea unui refluxat mixt, astfel încât esofagul va fi supus unui reflux alcalin mai puțin simptomatic, dar cel puțin la fel de agresiv. Practic, leziunile evoluează „sub protecția” unei remisii a simptomatologiei. De aceea pacienții, care au început un tratament medicamentos, trebuie supravegheați în continuare prin pH-metrie continuă 24 ore, manometrie și endoscopie.

4.2. Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical al EB este identic cu cel aplicat pentru BRGE și esofagita de reflux, cu excepția displaziei severe, când este indicată esofagectomia.

Intervenția chirurgicală include 3 etape principale:

1. Expunerea hiatului esofagian – disecția hiatului esofagian;
2. Crurorafia posterioară de esofag – procedeul Hill;
3. Fundoplicatură completă sau parțială.

Operația anti-reflux reface competența sfincterului esofagian inferior (SEI), crește evacuarea gastrică, îmbunătățește clearance-ul esofagian și anulează refluxul gastroesofagian (RGE).

Dintre numeroasele procedee chirurgicale, este frecvent utilizat procedeul Nissen sau floppy Nissen, derivat din mai vechiul procedeu Nissen-Rossetti, și aplicabil atât prin chirurgie clasică, cât și prin chirurgie laparoscopică. Pentru evaluarea preoperatorie, sunt necesare explorarea radiologică, endoscopie și manometrie, pentru a evidenția comportamentul esofagului inferior și a joncțiunii. Procedeul Nissen este contraindicat în condiții de brahiesofag; în acest caz este indicată operația Collis-Nissen sau, dacă presiunea SEI este mare, sunt preferabile fundoplicaturile incomplete.

Fundoplicatura Nissen se realizează în felul următor: manșonarea fornixului gastric în jurul esofagului și se formează o valvă pe 360°, cu o lățime de 4-5 cm; astfel se restabilește bariera anti-reflux. În acest procedeu, se mobilizează marea curbură în regiunea fornixului gastric, și se secționează între clipuri vasele gastrice scurte (Fig. 12). Este important de reținut însă că această manevră este necesară numai în circa 25 % din cazuri, deoarece marea tuberozitate, în majoritatea situațiilor, este liberă de vase și mobilizarea ei este posibilă fără acțiuni suplimentare, de aceea se va recurge la modificarea procedurii Nissen, propus de Rossetti, care constă în formarea unei valve de 360°, dar cu o lățime de numai 2-3 cm (Fig. 13).

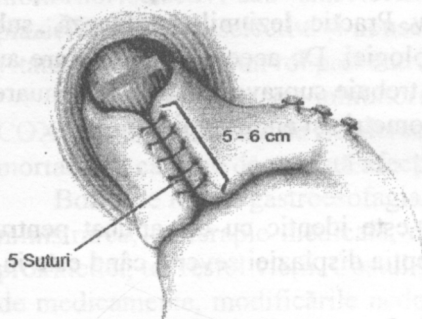


Fig. 12. Fundoplicatura Nissen

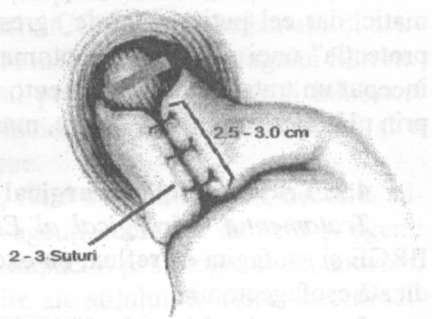


Fig. 13. Fundoplicatura Nissen-Rossetti

Trebuie remarcat că în modificarea Rossetti, datorită acestui element tehnic subtil, complicațiile postoperatorii (disfagie, gas-bloat syndrom) sunt mai rare. Valva trebuie să fie confecționată pe un esofag intubat cu o sondă groasă, evitându-se astfel îngustarea excesivă a organului. Primul fir trebuie să ancoreze și fața anterioară a esofagului pentru a exclude posibilitatea telescopării acestuia prin valvă. În final, rezultă un manșon ce creează o zonă de presiune, necesară barierei anti-reflux. Pentru a ne convinge că manșonul nu este strâns mulat pe esofag, la finele operației, efectuăm un control cu vârful unei pense Babcock, care trebuie să pătrundă cu ușurință între manșon și esofag.

Presiunea medie a unei peristaltice esofagiene, pentru a deplasa bolul alimentar de-a lungul esofagului inferior și la nivelul SEI, este de 25 mm Hg.

Fundoplicatura pe 360 de grade în jurul esofagului ar trebui evitată la pacienții cu presiune medie la nivelul SEI de peste 25 mm Hg, sau la cei cu peristaltismul dezorganizat, pentru că, pe termen lung, rezultatele sunt nesatisfăcătoare: disfagie, dilatarea esofagului, stagnarea bolului alimentar în esofag și esofagită de stază [49].

O altă tehnică pe care am aplicat-o este fundoplicatura procedeul Toupet. Aceasta diferă de tehnica Nissen și constă în formarea unei hemivalve montate posterior pe 180° sau pe 270°, fixate în primul caz cu suturi pe o singură margine a esofagului, iar în al doilea caz – pe ambele margini (Fig. 14, 15). Valva se mai fixează suplimentar de pilierul drept al diafragmului.

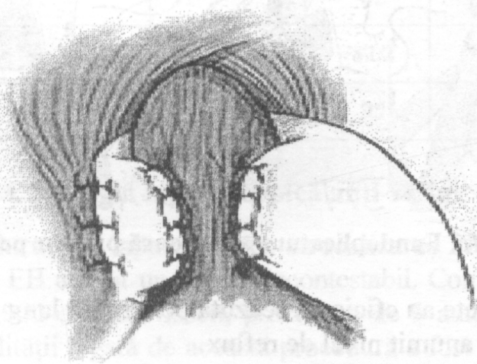


Fig. 14. Fundoplicatura bilaterală Toupet (pe 270°)

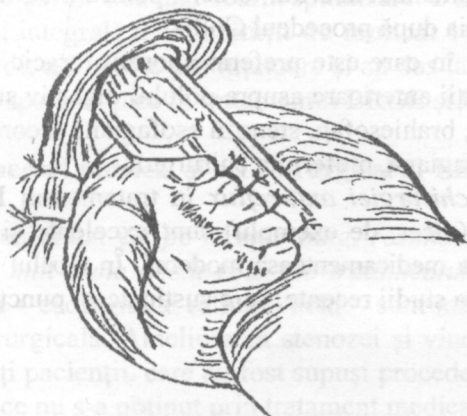


Fig. 15. Fundoplicatura posterioară parțială Toupet (pe 180°)

Am preferat această metodă pentru pacienții cu motilitate esofagiană compromisă sau cu esofag adinamic, depistate cu ajutorul scintigrafiei esofagiane și FEGDS. În astfel de cazuri, procedeul Nissen se dovedește a fi ineficient.

În afară de procedeele menționate (Nissen, Nissen-Rossetti și Toupet), au mai fost efectuate și alte tipuri de fundoplatură parțială, ca fundoplatură anterioară Dor pe 180° (Fig. 16) și fundoplicatura Lortat-Jacob.

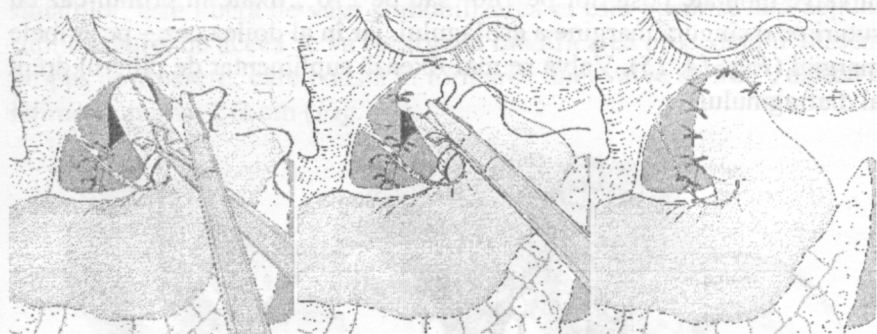


Fig. 16. Fundoplicatura anterioară pr. Dor pe 180°

FP incomplete au eficiență scăzută pe termen lung pentru că permit în continuare un anumit nivel de reflux.

Prezența unei hernii hiatale mai lungi de 5 cm sugerează o lungime a esofagului inadecvată pentru o bună mobilizare abdominală. La acești pacienți, este recomandat abordul toracic, pentru mobilizarea esofagului și lungirea acestuia după procedeul Collis.

Alte situații, în care este preferat abordul toracic, sunt: obezitatea extremă, intervenții anterioare asupra polului digestiv superior, FP anterioară ineficientă, brahiesofag, stenoză esofagiană incompletă, disfuncții de motilitate esofagiană, preferința chirurgului.

Rezultatele chirurgiei anti-reflux în tratamentul EB și a complicațiilor acestuia (ulcer, de exemplu) sunt excelente și în general, mai bune decât terapia medicamentoasă modernă. În tabelul 1 sunt prezentate rezultatele câtorva studii recente, care susțin acest punct de vedere.

Rezultatele chirurgiei anti-reflux în esofagul Barrett

Autor, data	Nr.	Nissen	Collis-Nissen	Alte oper.	Monitorizare (luni)	Evaluarea simptomelor	Evaluare reflux pH-metrie	Regresia EB
Williamson 1990	37	22	15	-	5	92	-	4-parțial
McEntee 1991	21	21	-	-	22	-	da	1-parțial
Specher 1992	82	82	-	-	52	97	10/11 testați	-
Sagar 1995	56	25		31	5,5	82	-	21-parțial 2-complet
McDonald 1996	1113	16	81	16	6,5	82.2	-	Nici un pacient
Ortiz 1996	332	30	52	-	5	95	27/32 testați	8-parțial

Chirurgia laparoscopică anti-reflux

Aplicarea chirurgiei laparoscopice cu realizarea FP Nissen în tratamentul BRGE și EB a avut un succes incontestabil. Conform rezultatelor analizei a peste 900 de FP Nissen, practicate de 9 autori, începând cu 1991, rata mortalității legată de această procedură a fost inferioară 0,1%, iar cea a morbidității s-a situat între 6% și 25%.

Complicațiile apărute: pneumotorax (1,7%), boala tromboembolică (0,8%) și disfagie (8%). Cea mai scurtă spitalizare: 2 zile, **recuperarea** cea mai rapidă și integrală a **capacității de muncă**: 14 zile. Aceste rezultate s-au dovedit a fi foarte promițătoare și au dus la sporirea populației chirurgiei laparoscopice în tratamentul BRGE și EB.

4.3. Tratamentul medical și cel chirurgical al EB. Studiu comparativ

Cercetările au aratat că, *pe termen lung, rezultatele tratamentului chirurgical sunt mai bune decât cele ale tratamentului medical* [49]. Simptomatologia – esofagita și refluxul acid – sunt mai bine controlate prin metoda chirurgicală. Ameliorarea stenozei și vindecarea ulcerului s-au produs la toți pacienții, care au fost supuși procedurilor chirurgicale anti-reflux, ceea ce nu s-a obținut prin tratament medical.

Studiile randomizate, efectuate cu includerea în tratament chiar și a unor doze mari de IPP, au demonstrat că tratamentul chirurgical dă rezultate mai bune, în ceea ce privește controlul simptomelor și regresul complicațiilor: structura și ulcerarea [22, 49].

Aceste rezultate au fost obținute în urma monitorizării pacienților pe parcursul a 1 până la 2 ani. La 91% din pacienții monitorizați timp de 10 ani, rezultate pozitive s-au obținut în urma practicării fundoplicaturii Nissen; rezultatele pe termen lung ale utilizării inhibitorilor pompei de protoni sunt necunoscute, în lipsa unui studiu comparativ în acest domeniu.

Pentru a evalua rezultatele și indicii de calitate a vieții acestor pacienți, este necesară o comparație a morbidității și mortalității în sânul celor 2 grupuri de studiu. Puținele cercetări care s-au făcut până în prezent lasă totuși să se înțeleagă că nici tratamentul chirurgical anti-reflux, nici tratamentul medical nu previn apariția adenocarcinomului. *McDonald și colab.*, de la clinica Mayo, au studiat evoluția a 112 pacienți, monitorizați în medie timp de 6,5 ani după intervenția chirurgicală (între 4 luni și 18,2 ani). Trei pacienți au dezvoltat adenocarcinom, după tratament chirurgical anti-reflux peste 13, 25 și respectiv 39 de luni.

După 39 de luni, niciun pacient nu a mai dezvoltat cancer, ceea ce vorbește despre faptul că operația antireflux ar putea avea un efect protector pe termen lung. Totuși, după intervenția chirurgicală, monitorizarea pacientului este absolut necesară.

Există și alte studii, care au descris cazuri de evoluție spre adenocarcinom la pacienții cu EB, după tratament chirurgical anti-reflux. Însă, în multe dintre aceste studii, informațiile despre tehnicile utilizate sunt insuficiente, ceea ce nu permite să se judece despre exactitatea cu care s-au aplicat acestea. În unele cazuri, cancerul s-a dezvoltat în primii 3 ani după intervenția chirurgicală, de unde se poate deduce existența adenocarcinomului mucos incipient deja la momentul efectuării operației anti-reflux.

4.4. Indicația chirurgicală în displazia severă

În prezent, există dovezi convingătoare că *displazia nu este numai un indicator al posibilei prezențe a carcinomului, dar poate ea însăși să evolueze spre cancer invaziv.*

S-a demonstrat că cca 30-40% din pacienții cu displazie severă suferă deja de cancer invaziv asociat [45].

În studiul său prospectiv, Hameeteman arată că pacienții diagnosticați cu displazie ușoară sau severă au dezvoltat cancer peste 1,5 până la 4 ani.

Alții au monitorizat pacienții cu displazie severă, timp de 36 până la 57 de luni, fără să descopere vreo degenerare malignă [45].

Totuși, există cancer sau nu, *displazia severă reprezintă un risc înalt de apariție a acestuia*. În cazul displaziei severe confirmate prin teste de biopsie repetate, mulți chirurghi pledează categoric în favoarea rezecției.

Este adevărat, pe de o parte, că rata mortalității postoperatorii în urma rezecției esofagiane se estimează la 5-10%, rezecția fiind efectuată la pacienții care încă nu au dezvoltat cancer. Pe de alta parte, în cazurile de cancer incipient, detectat în cadrul programelor de screening, rezecția demonstrează rezultate excelente.

Tabelul 2 prezintă rezultatele unor studii despre supraviețuirea pacienților cu carcinom incipient, tratați pe cale chirurgicală. În astfel de cazuri, diagnosticarea precoce a cancerului esofagian urmat de tratamentul chirurgical arată rezultate incomparabil mai bune decât rezecția la stadii avansate.

Tabelul 2

Durata supraviețuirii pacienților cu carcinom esofagian incipient tratat chirurgical

Diagnostic inițial				
Autorul și anul	Număr	Displazie severă	Stadiul cancerului	Supraviețuire
Rice et al. (1993)	6	6	—	100%
Menke-Pluymers et al. 1992	12	—	Submucos I(0)	63% – 5 ani
Streitz et al. 1991	4	—	Stadiul 0	100% – 3 ani
	10		I	85% – 3 ani
	17		II	53% – 3 ani
Steup et al. 1996	13	—	I	90% – 5 ani
	13		II	70% – 5 ani
Hagen et al. 1993	19	—	0, I	75% – 5 ani

Dacă neoplazia a depășit limita parietală, cu extindere la ganglioni, prognosticul este rezervat, dar un tratament chirurgical agresiv cu rezecție în bloc și limfadenectomie largă poate duce la îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung.

Nu există un consens între chirurghi referitor la beneficiile rezecției în bloc și tipul de limfadenectomie, însă unele centre specializate au comunicat rezultate pozitive. În Japonia există tendința de extindere a rezecției în bloc cu limfadenectomie pe 3 niveluri, ceea ce a dus la o îmbunătățire asupraviețuirii la distanță.

4.5. Tehnici de rezecție a mucoasei de tip Barrett

În EB, înlăturarea epiteliului patologic purtător al ariilor de displazie sau adenocarcinom cu morbiditate minimă și păstrarea esofagului nativ este o soluție atractivă, dar are și unele neajunsuri: adenocarcinomul intramucos, deși rareori, poate avea metastaze ganglionare; în același timp, diferențierea prin echoendoscopie a tumorilor intramucoase de cele submucoase rămâne încă dificilă.

La baza distrugerii epiteliului Esofagului Barrett, cu displazie severă, sau a adenocarcinomului incipient cu ajutorul terapiei fotodinamice (PDT) sau a coagulării termice în combinație cu supresia acidă, a stat observația lui Berenson care, în 1993, a demonstrat că epiteliul distrus al esofagului este înlocuit prin reepitelizare scuamoasă în absența mediului acid.

Rezultatele acestor procedee terapeutice depind de distrugerea completă a epiteliului specializat, urmată de reepitelizarea scuamoasă, fără persistența focarelor de metaplazie intestinală alături de noul epiteliu scuamos. Scopul acestei terapii este fie scăderea gradului displaziei, fie eliminarea segmentului columnar.

Așadar, terapia endolumenală păstrează integritatea esofagului și oferă pacienților cu risc redus de metastazare ganglionară posibilitatea de a beneficia de o calitate mai bună a vieții.

Specialiștii care nu acceptă tratamentul endoscopic se bazează în principal pe identificarea, pe piesele de esofagectomie a unor focare de cancer sau displazie severă, neidentificate preoperator.

Cert este că displazia severă și adenocarcinomul *in situ* pot fi tratate cu o mai mare intenție de radicalitate prin esofagectomie, însă morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, riscurile la care este supus pacientul, precum și dificultățile, costul și limitele tehnologiilor actuale au condus la un interes crescut pentru terapia ablativă.

Tratamentul endoscopic local trebuie recomandat pacienților cu displazie severă și adenocarcinom intramucos, în special celor care refuză sau cărora le este contraindicat tratamentul chirurgical.

Terapia fotodinamică (PDT)

Terapia fotodinamică (PDT) presupune administrarea unor substanțe chimice fotosensibilizante care se concentrează în mucoasa esofagiană anormală (acidul 5-amino-levulinic) și în stromă (porfimer sodic). Activarea acestor substanțe prin aplicarea unei surse de lumină pe cale endoscopică generează oxigen și alte componente citotoxice, care contribuie la distrugerea mucoasei esofagiene anormale.

Dintre toate substanțele fotosensibilizante, doar PDT cu Photofrin (derivat al hematoporphyrinei) este aprobată pentru tratamentul leziunilor precanceroase ale Esofagului Barrett. Față de alte metode ablativă, aceasta este unica metodă, ce poate fi aplicată în cazul leziunilor displazice invizibile la examenul endoscopic, fiind indicată în displazia severă însoțită de multiple leziuni sincrone și care poate eventual evolua spre adenocarcinom.

Ablația epitelului Barrett cu displazie severă necesită, în majoritatea cazurilor, mai multe ședințe. PDT este eficientă doar la 50% din pacienți, rezistența la ablație prin PDT fiind legată de arhitectura papilară, de caracterul difuz și de localizarea distală a adenocarcinomului; persistența epitelului rezidual neoplazic sub epitelul neoscuamos fiind de 27,3%.

Rata apariției stricturilor esofagiene la pacienții tratați cu PDT poate atinge 30%. Metaplazia intestinală nondisplazică subscuamoasă poate apărea la 4,9% din pacienți, este posibilă și apariția adenocarcinomului subscuamos.

Ablația cu laser

S-au utilizat mai multe tipuri de laser pentru ablația mucoasei pe cale endoscopică, inclusiv laserul neodymium (Nd): ytrium-aluminium-garnet (YAG), laserul potassium titanyl phosphate (KTP), laserul KTP:YAG, și laserul cu argon. Laserul generează o rază luminoasă intensă, care, direcționată spre mucoasa anormală, o distruge cu energie termică. Adâncimea leziunii produse de laser depinde de tipul acestuia, variind de la 3-4 mm în cazul laserului Nd:YAG la 1mm în cazul KTP sau laserului cu argon.

Complicațiile posibile după ablația cu laser sunt similare cu cele care pot apărea după electrocoagularea multipolară, cu excepția ratei stricturilor esofagiene, care pare să fie mai mare. Metaplazia intestinală subscuamoasă poate apărea la 20-90% din pacienți.

Electrocoagularea multipolară (MEC)

Principiul MEC constă în eliberarea de energie termică la nivelul mucoasei esofagiene anormale cu ajutorul a doi sau mai mulți electrozi, situați la vârful unei sonde amplasate în esofag pe cale endoscopică. Succesul ablației Esofagului Barrett prin această metodă scade semnificativ, dacă lungimea Esofagului Barrett depășește 4 cm; la acești pacienți este posibilă ablația Esofagului Barrett doar în proporție de 25%. Alți autori, care au utilizat această metodă, au raportat rezultate similare pentru ablația mucoasei, cu o rată de succes de 75%. Avantajul acestei metode constă în disponibilitatea aparatului și costul nesemnificativ al intervenției. Dezavantajul este că uneori, ablația completă necesită mai multe ședințe de tratament.

Coagularea cu plasma argon (APC)

Coagularea cu plasma argon (APC) pare a fi cea mai studiată dintre toate metodele ablativă în tratamentul Esofagului Barrett. Curentul monopolar de înaltă frecvență care trece printr-un cateter cu argon ionizat, plasat într-un canal accesoriu al endoscopului, este condus spre țesut. Adâncimea leziunii produse este mai mică decât cea produsă de PDT sau laser. Nivelul energetic utilizat în cadrul celor mai multe studii a variat între 56 și 90 W. Complicații apar la 24% din pacienți. Dintre acestea fac parte: pneumatoza, pneumoperitoneul, emfizemul subcutanat, durerea, ulcerarea, strictura, sângerarea, perforația și chiar decesul pacientului.

După chirurgia anti-reflux, APC este cea mai sigură și eficientă metodă de ablație a EB. 12 centre independente au evaluat utilizarea acestei metode la un număr total de 444 pacienți cu Esofag Barrett. Reversia completă a Esofagului Barrett s-a constatat la 38-98,6% din pacienți, pe o durată de monitorizare care variază între 12 și 51 de luni. Metaplazia intestinală subscuamoasă a fost depistată într-un procent de 0-30%. Studiul cu cele mai bune rezultate raportate a fost cel al lui Schulz care a utilizat un nivel energetic de 90 W, combinat cu o doză mare de Omeprazol: zilnic – 40 mg, de trei ori pe zi.

Rezecția endoscopică a mucoasei

Rezecția endoscopică de mucoasă (REM) este o tehnică ablativă care îndepartează mucoasa și o parte din submucoasă. Este indicată în leziunile vizibile la examenul endoscopic, la pacienții cu displazie severă sau adenocarcinom *in situ*.

Spre deosebire de celelalte tehnici ablativă, speci­menele tisulare obținute prin rezecția endoscopică a mucoasei permit evaluarea stadiului bolii și tabloul histologic.

Mucozectomia (ME) se efectuează prin diverse tehnici de rezecție endoscopică de mucoasă și submucoasă:

1. Rezecția endoscopică a mucoasei cu atașament distal (metoda Inoue) (REM C). Această metodă constă în aspirația mucoasei afectate într-un atașament din plastic, fixat pe capătul distal al endoscopului (camera de rezecție). După aspirația neoplaziei în „camera de rezecție”, ansa se strangulează la baza leziunii și este rezecată prin electrochirurgie. Tehnica REM C se aplică în caz de leziuni cu $\varnothing < 20$ mm, pentru rezecția în bloc și pentru rezecția pe fragmente a neoplaziilor mai mari și a leziunilor displazice extinse.

2. Rezecția endoscopică de mucoasă prin bandare (REM B) este o tehnică de ME, care constă în aspirarea neoplaziei pediculate în atașamentul distal de pe endoscop și bandarea bazei acesteia, facilitând rezecția cu ansa.

3. Rezecția endoscopică a mucoasei prin tracțiune (REM T) este mai simplă pentru că se intervine concomitent cu două instrumente, oferind în schimbul aspirației, opțiunea de tracțiune cu al doilea instrument. În cadrul REM T, se respectă următoarele etape:

- Fixarea neoplaziei cu instrumentul pentru tracțiune;
- Retracția neoplaziei în ansa pentru ME;
- Strangularea ansei în limitele țesutului adiacent neafectat;
- Rezecția propriu-zisă.

4. Rezecția endoscopică a mucoasei prin strangulare directă cu ansa (REM A) necesită ansă specială pentru ME, care se plasează la baza leziunii după injectarea submucoasă.

Principiul tehnicii constă în injectarea unei soluții diluate de Epi­nefrină sau ser fiziologic la nivelul submucoasei situate sub leziune sau sub aria de interes. Mucoasa proeminentă este rezecată, utilizându-se curentul electric. Aplicarea metodei este limitată de prezența metastazelor ganglionare. Cel mai important factor de predicție a metastazelor

ganglionare este prezența infiltrației submucoasei, depistată la examenul echoendoscopic, ceea ce constituie o contraindicație a REM.

Metoda are o rată mică de complicații și o eficacitate clinică bună pe termen scurt. Pe termen mediu, rezecția endoscopică a mucoasei este o metodă eficientă și sigură pentru tratamentul displaziei severe și a adenocarcinomului intramucos, însă la 14-17% din pacienți, în primul an de supraveghere, pot apărea leziuni metacrone postrezecție.

Ligaturarea mucoasei pe cale endoscopică la pacienții cu segment scurt de Esofag Barrett este o abordare terapeutică nouă aflată în studiu. Metoda a fost descoperită întâmplător, după bandarea de varice esofagiene acoperite de o limbă de epiteliu columnar, epiteliu care a dispărut la endoscopiile de control. Aceasta s-ar putea explica prin ischemizarea mucoasei ligaturate care se necrozează, lăsând locul unei ulceratii mici care se vindecă prin epitelizare scuamoasă, în condițiile suprimării refluxului acid, prin administrarea de inhibitori ai pompei de protoni. Metoda are ca avantaj faptul că nu provoacă leziuni genotoxice în epitelium din jurul inelului de bandare, iar rezultatele obținute sunt promițătoare.

Ablația prin radiofrecvență (Steliartech Research Coagulation System, fabricat de BARRx, Inc, Sunnyvale, CA) constă în utilizarea unui balon esofagian ce conține mai mulți electrozi bipolari, strâns legați, a căror polaritate alternează. Electrozii sunt conectați la un generator de radiofrecvență, care selectează cantitatea de energie eliberată. Studii experimentale au arătat că adâncimea leziunii este corelată cu valoarea energiei utilizate. Reglat ca să emită între 9,7J/1 cm² și 10,6J/1 cm², aparatul permite ablația unui strat gros de epiteliu, fără lezarea directă a submucoasei și fără provocarea stricturilor esofagiene. Apariția acestora este inevitabilă în cazul utilizării unei energii superioare celei de 20J/1 cm². Metoda se studiază.

Crioablația constă în utilizarea nitrogenului lichid la presiune joasă, care, la temperaturi foarte joase de -76°C până la -158°C, provoacă apoptoza și determină crionecroza, datorită ischemizării tranzitorii a țesutului. Distrugerea epitelium Barrett cu grade variate de displazie este urmată de reversia completă a Esofagului Barrett prin reepitelizare scuamoasă. Metoda de ablație este relativ recentă și necesită studii mai ample de verificare a eficacității și a complicațiilor pe care le poate provoca.

Terapia multimodală sau combinarea mai multor tehnici ablativă a fost utilizată pentru optimizarea tratamentului, fiind exploatare calitățile fiecărei tehnici. De exemplu, după aplicarea PDT, se efectuează deseori terapii touch-up pentru Esofagul Barrett, de obicei utilizându-se laserul sau MEC. Unicul avantaj al REM este că aceasta permite recoltarea de țesut pentru examenul histologic și verificarea marginilor EB, intervenția prin această metodă fiind descori urmată de o modalitate ablativă mai difuză decât APC sau PDT. Rămâne de văzut dacă terapia multimodală va deveni mijlocul ideal pentru implementarea tehnicilor ablativă.

Esofagul Barrett este o leziune a mucoasei care afectează epitelul și *lamina propria*. Grosimea medie a epitelului Barrett este de 0,5 mm. Grosimea medie a mucoasei este de 1,5 mm, iar grosimea maximă a peretelui esofagian distal, măsurată prin echoendoscopie, atinge 4 mm. Adâncimea injuriei, raportată în literatură, variază de la o tehnică ablativă la alta. După electrocoagularea multipolară, aceasta este de 1,7-4,8 mm, variind în funcție de puterea folosită, nivelul de presiune aplicată pe sondă și durata de aplicare.

Pentru PDT s-au raportat adâncimi ale injuriei de 1-2 mm, dar acestea par a nu concorda cu rata mare de stricturi, ce depășește ratele apariției stricturilor după electrocoagularea multipolară și coagularea cu plasma argon. Adâncimea injuriei în general urmează un model; PDT și laserul Nd: YAG determină o adâncime a injuriei mai mare decât după MEC, care la rândul ei generează o adâncime mai mare decât laserul cu argon.

Crioablația utilizată pentru Esofagul Barrett produce o adâncime a injuriei de aproximativ 2 mm. Totuși, s-a observat că utilizarea acestei metode la pacienții cu carcinom recurent, produce o adâncime a injuriei, care poate să cuprindă întreaga grosime a peretelui esofagian.

Conform rezultatelor studiilor experimentale comparative ale tehnicilor, crioablația, MEC și APC au arătat că adâncimea injuriei evoluează în mai mult de două stadii. Mai întâi, leziunea inițială este limitată la stratul epitelial (0,5 mm) în primele 48 de ore. Apoi, datorită răspunsului inflamator, care poate cuprinde întregul perete esofagian, adâncimea injuriei se extinde, cuprinzând întreaga mucoasă (1,5 mm) și submucoasa.

CONCLUZII

1. Incidența adenocarcinomului esofagian este în creștere în țările dezvoltate, iar Esofagul Barrett (EB) este considerat ca leziune precursoră pentru acest tip de cancer. Metaplazia de tip Barrett este consecința refluxului gastroesofagian cronic.

2. Cu toate că mai există controverse cu privire la definiția EB, este acceptat faptul că prezența metaplaziei intestinale specializate la nivelul esofagului inferior, indiferent de lungimea segmentului de EB, constituie un risc relativ crescut de evoluție spre adenocarcinom esofagian.

3. Diagnosticul EB se bazează pe colaborarea perfectă între endoscopist și anatomopatolog. De asemenea, monitorizarea pacienților depistați cu EB trebuie să se facă după un program bine stabilit și conform unui protocol strict de prelevare a probelor de biopsie: în cele 4 cadrane și la fiecare 2 cm de esofag afectat.

4. În privința tratamentului, medical sau chirurgical, nu există studii randomizate, care să demonstreze că riscul de neoplazie se reduce sau dispare, cu toate că a fost observată o oarecare regresivitate a modificărilor histologice asociate EB.

5. Pentru adenocarcinomul depistat în stadiu precoce, rezecția esofagiană are șanse incomparabil mai mari să fie radicală decât rezecția la stadii avansate. Astfel, rezultatele la distanță și supraviețuirea la 5 ani după rezecție sunt mult mai bune. Operația de elecție este rezecția esogastrică în bloc (esofagectomie totală și gastrectomie subtotală polară superioară) cu limfadenectomie pe 3 niveluri (abdominal, toracic și cervical), însă există autori care susțin că în stadii precoce, este suficientă rezecția esofagiană simplă (tip Orringer, de ex.).

6. Rezecția esofagiană este indicată în displazia severă, cu condiția ca diagnosticul să fie cert.

7. Mucozectomia endoscopică reprezintă o alternativă a chirurgiei clasice în cazuri bine definite. Indicațiile de bază pentru mucozectomia endoscopică sunt leziunile displazice și neoplazice precanceroase, cancerul *in situ* diagnosticat preoperator.

8. Este recomandată realizarea unor studii epidemiologice pe un număr mare de subiecți pentru a obține estimări corecte ale incidenței EB, ale riscului de evoluție spre adenocarcinom, pentru a putea cuantifica legătura dintre reflux, BRGE, EB și cancer. De asemenea, studii randomizate sunt necesare pentru a stabili beneficiul din punctul de vedere al raportului cost-eficiență, al programelor de monitorizare a EB.

Recomandări pentru medicii specialiști:

- Pacienții cu Esofag Barrett vor fi supuși examenelor endoscopice cu prelevarea probelor de biopsie.
- În prealabil, trebuie efectuat tratamentul BRGE pentru a evita confuzia dintre displazie și inflamație.
- Pacienții la care 2 endoscopii consecutive nu au arătat displazie, se supraveghează prin examen endoscopic o dată la 3 ani.
- Dacă apare displazie, trebuie efectuată o nouă endoscopie cu prelevare extensivă de probe de biopsie (în special din ariile cu neregularități ale mucoasei), care pot dezvălui cancer invaziv.
- Pacienții cu displazie ușoară, după prelevarea extensivă a probelor de biopsie, vor fi supuși unui examen endoscopic în fiecare an.
- Tratamentul pacienților cu displazie severă necesită individualizare. Dacă există neregularități ale mucoasei, acestea ar trebui evaluate prin EMR pentru a determina dacă există o invazie a submucoasei.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Ackroyd R. și colab. Surveillance of Barrett's esophagus: a need for guidelines? *Dis Esoph*, 1997. 10, pp. 185-189.
2. Alexander J.A.și colab. Usefulness of cytopathology and histology in the evaluation of Barrett's esophagus in a community hospital. *Gastrointest Endosc*, 1997. 46, pp. 318-20.
3. Atkinson M. și colab. The early diagnosis of oesophageal adenocarcinoma by endoscopic screening. *Eur J Cancer Prevention*, 1992. 1, pp. 327-330.
4. Atwood S.E.și colab. Alkaline gastroesophageal reflux: implications in the development of complications in Barrett's columnar-lined lower esophagus. *Surgery*, 1989.106, p. 764.
5. Barrett N. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery (St. Louis)*, 1957. 41, pp. 881-894.
6. Borri E.J., Goldwater L. Columnar lined esophagus: assesmets of etiology and treatment. *J Thorac Cardiovasc Sury*, 1976. 71, p. 825.
7. Bremner R.M.și colab. Pharyngeal swallowing: The major factor in clearance of esophageal reflux episodes. *Ann Surg*, 1993.218, p. 364.
8. Bremner R.M., Bremner C.G. Barrett's esophagus – radiological features in 100 cases. *South Afr Med J*, 1990.78, p.660.
9. Cameron A.J., Zinsmeister A.R., Ballard D. et al. Prevalence of columnar-lined Barrett's esophagus; Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990. 99, pp. 918-922.
10. Cameron A.J.și colab. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 1985. 313, p. 857.
11. Cameron A.J., Lomboy C.T. Barrett's Esophagus: Age, Prevalence, and Extent of Columnar Epithelium. *Gastroenterol*, 1992. 103/4, pp. 1241-1245.
12. Caygill C.P.J. et al. The UK National Barrett's Oesophagus Registry: a study between two centres. *Eur J Cancer Prevention*, 1998. 7, pp. 161-164.
13. Chandrasoma P., DeMeester T. GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. Elsevier, 2006.
14. Chandrasoma P.T. Diagnostic Atlas of Gastroesophageal Reflux Disease. A new histology-based method. Elsevier 2007, 92.
15. Chen Z.M.și colab. Barrett's esophagus as an extension of severe esophagitis: Analysis of radiologic signes in 29 cases. *Am J Radiol*, 1985. 145, p. 275.
16. Clark G.W.și colab. Is Barrett's metaplasia the surce of adenocarcinoma of the cardia? *Arch Surg*, 1994. 129, p. 609.
17. Collins B.J. și colab. Clinical profile in Barrett's esophagus: who should be screened for cancer? *Hepato-Gastroenterol*, 1991. 38, pp. 341-344.

18. Conio M.și colab. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut*, 2001. 48, pp. 304-309.
19. Cooper B.T., Barbezat G.O. Barrett's oesophagus: a clinical study of 52 patients. *QJ Med*, 1987. 62, p. 977.
20. DeMeester T.R., Wickramasinghe K.S., Lord R.V. Cytokeratin and DAS-1 immunostaining reveal similarities among cardiac mucosa, CIM, and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97, pp. 2514-2523.
21. Fee F.I., Isaacs P.E. Barrett's ulcer: response to standard doses of ranitidine, high doses of ranitidine and omeprazole. *Am J Gastroenterol*, 1988. 83, p. 914.
22. Fiorucci S.și colab. Effect of omeprazole on gastroesophageal reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1989. 84, p. 1263.
23. Gilchrist A.M.și colab. Barrett's esophagus: Diagnosis by double contrast esophagography. *Am J Radiol*, 1988. 150, p. 97.
24. Gillen P.și colab. Experimental columnar metaplasia in the canine esophagus. *Br J Surg*, 1988. 75, p. 113.
25. Groisman G.M., Amar M., Meir A. Expression of the intestinal marker Cdx2 in the columnar-lined esophagus with and without intestinal (Barrett's) metaplasia. *Mod Pathol*, 2004. 17, pp. 1282-1288.
26. Hagen G.A. și colab. Superiority of extended en bloc esophagogastrectomy for carcinoma of the lower esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. 106, pp. 850-859.
27. Haggitt R.C. și colab. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol*, 1978. 70, pp. 1-5.
28. Hameeteman W. și colab. Barrett's esophagus: Development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterol*, 1996. 96, pp. 1249-1256.
29. Hamilton S.R., Smith R.R. The relationship between columnar epithelial dysplasia and invasive adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Am J Clin Pathol*, 1987. 87, p. 301.
30. Hassall E.și colab. Barrett's oesophagus in childhood. *Gastroenterol*, 1985. 89, p. 1331.
31. Johnson D.A.și colab. Esophageal acid sensitivity in Barrett's oesophagus. *J Clin Gastroenterol*, 1987. 9, p. 23.
32. Kahrilas P.J. și colab. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterol*, 1988. 94, pp. 73-80.
33. Karvelis K.C.și colab. Barrett's esophagus: decreased esophageal clearance shown by radionuclide esophageal scintigraphy. *Radiology*, 1987. 162, p. 97.
34. Krishnamurthy S., Dayal Y. Pancreatic metaplasia in Barrett's esophagus. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1995. 19, pp. 1172-1180.

35. Kuipers E.J. și colab. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*, 1996. 334, p. 1018.
36. Levine D.S.și colab. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterol*, 1993. 105, p. 40.
37. Levine D.S.și colab. Correlation of ultrastructural aberration with dysplasia and flow cytometric abnormalities in Barrett's epithelium. *Gastroenterol*, 1989. 96, p. 355.
38. Levine M.S.și colab. Barrett's esophagus: Reticular pattern of the mucosa. *Radiology*, 1983. 147, p. 663.
39. Macdonald C.E. și colab. Ten years experience of screening patients with Barrett's Oesophagus in a university teaching hospital. *Gut*, 1997. 41, pp. 303-307.
40. McDonald M.L. și colab. Barrett's esophagus: Does an anti-reflux procedure reduce the need for endoscopic surveillance? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 111, pp. 1135-1140.
41. McEntee G.P. și colab. An evaluation of surgical and medical treatment of Barrett's esophagus. *Gullet*, 1991. 1, pp. 169-172.
42. McKenzie D. și colab. The impact of omeprazole and laparoscopy upon hiatal hernia and reflux esophagitis. *J Am Coll Surg*, 1966.183, pp. 413-418.
43. Menke-Pluymers M.B.E. și colab. Outcome of surgical treatment of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut*, 1992. 33, pp. 1454-1458.
44. Meyer W.și colab. Barrett's esophagus following total gastrectomy. *Endoscopy*, 1979. 2, p. 121.
45. Miroș și colab. Only patients with displasia progress to adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*, 1991.32, p.1441.
46. Nandurkar S., Talley N.J. Surveillance in Barrett's oesophagus: a need for reassessment? *J Gastroent Hepat*, 1998. 13, pp. 990-996.
47. Northam B.J.și colab. In vivo staining as an aid to identification of esophagogastric mucosal junction in man. *AM J Dig Dis*, 1972. 17, p. 919.
48. Orlando R.C. și colab. Electrical potential difference measurements in esophageal disease. *Gastroenterol*, 1982. 83, pp. 1026-1032.
49. Ortiz A. și colab. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: Long term rezults of a prospective study. *Br J Surg*, 1982. 83, pp. 1026-1032.
50. Paull A., Trier J.S., Dalton M.D., et al. The histologic spectrum of Barrett s esophagus. *N Engl J Med*, 1976. 295, pp. 476-480.
51. Reid B.J. și colab. Endoscopicbiopsy candetect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in esophagus without grossly recognizable neoplastic lessions. *Gastroenterol*, 1988. 94, pp. 81-90.

52. Rice T.W. și colab. Surgical management of high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1993.88, pp. 1832-1836.
53. Robertson C.S.și colab. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic changes in Barrett's oesophagus. *Br J Surg*, 1988. 75, p. 760.
54. Robertson D.și colab. Patterns of acid reflux in complicated esophagitis. *Gut*, 1987. 28, p. 1484.
55. Sagar P.M.și colab. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg*, 1995. 82, pp. 806-810.
56. Shields S.M.și colab. Detection by scanning electron microscopy of a distinctive esophageal cell at the junction of the scuamos and Barrett's epithelium. *Dig Dis Sci*, 1993. 38, p. 97.
57. Skinner D.B.și colab. Barrett's oesophagus: comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg*, 1983. 198, p. 554.
58. Sontang S.J. și colab. Lansoprazole prevents recurrence of erosive reflux esophagitis previuosly resistant to H2-RA therapy. *Am J Gastroenterol*, 1986.91, p. 1758.
59. Spechler S.J. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2004. 126, pp. 567-575.
60. Spechler S.J. The columnar-lined esophagus. History, terminology, and clinical issues. *Gastroenterol Clin North Am*, 1997. 26, pp.455-466.
61. Spechler S.J. and the Department of Veterans Affairs Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. Comparision of medical and surgical therapy complicated gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*, 1992. 326, pp. 786-792.
62. Spechler S.J.și colab. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus: an overrated risk? *Gastroenterol*, 1984. 87, p. 927.
63. Stein H.J. and panel of experts. Esophageal cancer: screening and surveillance. Results of a consensus conference held at the VII-th world congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *Dis Esoph*, 1996. 9(suppl 1),pp. 3-19.
64. Stein H.J.și colab. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. 105, p. 107.
65. Steup W.H. și colab. Tumors of the esophagagastic junction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 111, pp. 85-95.
66. Streitz G.M. și colab. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg*, 1991. 213, pp. 122-125.
67. Topart P. și colab. Long-term effects of total fundoplicationonthe myotomized esophagus. *Ann Thorac Surg*, 1992. 54, pp. 1046-1052.
68. Wessex Institute - Report to the Development and Evaluation Committee No.102 Surveillance of Barrett's Oesophagus. September 1999.

69. Westhoff B., Brotze S., Weston A. et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc*, 2005. 61, pp. 226-231.
70. Williamson W.A. și colab. Barrett's ulcer: a surgical disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992. 103, p. 2.
71. Williamson W.A. și colab. Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa. *Ann Thorac Surg*, 1990. 49, pp. 537-541; discussion 541-542.
72. Wright T.A. și colab. Cost-effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut*, 1996. 39, pp. 574-579.
73. Oesophageal cancer mortality statistics (online) In: Cancer research UK, 2006. Available:
www.info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/oesophagus/mortality/ –
Accesat: 30 august 2006.

CUPRINS

ABREVIERI.....	3
ACTUALITATEA PROBLEMEI.....	4
<i>Capitolul I. GENERALITĂȚI</i>	5
1.1. Esofagul Barrett (EB): definiție.....	5
1.2. Incidența și prevalența EB.....	7
1.3. Factorii de risc și evoluția EB.....	8
<i>Capitolul II. DIAGNOSTICUL ESOFAGULUI BARRETT</i>	10
2.1. Explorarea radiologică.....	11
2.2. Explorarea endoscopică.....	12
2.3. Diagnosticul histopatologic.....	14
2.4. Examenul imunohistochimic și molecular.....	19
2.5. Histogeneza și malignizarea EB.....	22
2.6. Ecografia endoscopică.....	26
2.7. Scintigrafia.....	27
2.8. Manometria și pH-metria esofagiană.....	28
<i>Capitolul III. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU ESOFAG BARRETT</i>	33
3.1. Aspecte generale ale monitorizării pacienților.....	33
3.2. Supravegherea endoscopică a evoluției EB.....	38
<i>Capitolul IV. CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN ESOFAGUL BARRETT</i>	43
4.1. Tratamentul medicamentos.....	43
4.2. Tratamentul chirurgical.....	42
4.3. Comparație între tratamentul medical și cel chirurgical în EB.....	49
4.4. Indicația chirurgicală în displazia severă.....	50
4.5. Tehnici de rezecție a mucoasei de tip Barrett.....	52
CONCLUZII.....	58
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....	60