

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

Catedra Chirurgie FEC MF

Sergiu Ungureanu

Monografie
ASPECTE CLINICE, DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
ALE ESOFAGULUI BARRETT

Chișinău 2015

Aprobat de Consiliul metodic central al USMF „Nicolae Testemițanu”; proces-verbal nr. din

Autor:

Sergiu Ungureanu - Doctor în medicină, conferențiar universitar

Recenzenți:

Vladimir Cazacov – Dr. hab. în șt. med., conferențiar universitar

Ion Balica – Dr. hab. în șt. med., conferențiar universitar

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE.....	6
ACTUALITATEA PROBLEMEI.....	8
CAPITOLUL I. ANATOMIA CHIRURGICALĂ ȘI HISTOLOGIA ELEMENTELOR JEG	
1.1 Ontogeneza elementelor JEG.....	9
1.2 Joncțiunea eso-gastrică în aspect anatomo-funcțional.....	12
1.3 Joncțiunea eso-gastrică în aspect histologic.....	23
CAPITOLUL II. BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN	
2.1 Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) generalități.....	34
2.2 Etiopatogenia BRGE.....	35
2.3 Manifestările clinice și complicațiile BRGE.....	40
2.4 Clasificarea BRGE. Refluxul non-acid.....	43
2.5 Boala de reflux non –erozivă (BRNE).....	47
2.6 Evoluția bolii de reflux către esofagul Barrett-adenocarcinom (histogeneză)	50
CAPITOLUL III. ESOFAGUL BARRETT-GENERALITĂȚI	
3.1 Esofagul Barrett (EB): definiție și clasificare.....	58
3.2 Incidența și prevalența EB.....	64
3.3 Scurt istoric asupra Esofagului Barrett.....	66
3.4 Factorii de risc și evoluția EB.....	68
CAPITOLUL IV. DIAGNOSTICUL ESOFAGULUI BARRETT	
4.1 Explorarea radiologică.....	71
4.2 Explorarea endoscopică.....	73
4.3 Manometria și pH-metria esofagiană.....	82

4.4 Diagnosticul histopatologic.....	87
4.5 Examenul imunohistochimic și molecular.....	93
4.6 Ecografia endoscopică.....	97
4.7 Scintigrafia esofagiană.....	98

CAPITOLUL V. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU ESOFAG BARRETT

5.1 Aspecte generale ale monitorizării pacienților.....	99
5.2 Supravegherea endoscopică a evoluției EB.....	105

CAPITOLUL VI. CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN ESOFAGUL BARRETT

6.1 Tratamentul medicamentos.....	110
6.2 Tratamentul chirurgical.....	116
6.3 Comparație între tratamentul medical și cel chirurgical în EB.....	121
6.4 Indicația chirurgicală în displazia severă.....	122
6.5 Tratamentul endoluminal al esofagului Barrett.....	124

CAPITOLUL VII. EXPERIENȚA CLINICEI CHIRURGIE FEC MF ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ESOFAGULUI BARRETT.

7.1 Materiale și metode.....	131
7.2 Algoritm de diagnostic.....	135
7.3 Rezultatele tratamentului aplicat.....	136

CONCLUZII.....	138
-----------------------	------------

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.....	141
-------------------------------------	------------

ABREVIERI

BRGE – Boala de Reflux Gastroesofagian

BRNE - Boala de reflux non –erozivă

EB – Esofagului Barrett

EB GM+ – Esofagului Barrett cu metaplazie gastrică

EB SIM+ – Esofagului Barrett cu metaplazie intestinală specializată

FP – fundoplicatura

JEG – joncțiunea esogastrică

HP – histopatologic

HGD – high – grade displazie

IHC – imunohistochimia

IPP – inhibitorii pompei de proton

LGD – low - grade displazie

ME – mucosectomie

MG – metaplazie gastrică

MIS – metaplazie intestinală specializată

REM – rezecția endoscopică de mucoasă

RGE – reflux gastroesofagian

SEI – sfincterul esofagian inferior

CUVÂNT ÎNAINTE

Esofagul Barrett (EB) constituie o problemă de interes major pentru practica și știința medicală din mai multe considerente. În primul rând prin legătura evolutivă cu refluxului cronic în cadrul Bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), care este considerată, datorită incidenței înalte și în continuă creștere în țările Europei Occidentale, drept maladia sec. XXI. Dar nu mai puțin important în această ordine de idei este și potențialul de malignizare al EB.

Monografia „Aspecte clinice de diagnostic și tratament ale Esofagului Barrett, consider să fie utilă medicilor de diferite specialități-gastroenterologi, medici de familie, chirurghi, endoscopiști, patomorfologi și în mod special celor în formare - studenți, rezidenți, doctoranzi - tuturor care sunt cointeresați de patologia tubului digestiv văzută prin prisma noilor tehnologii de diagnostic și tratament.

Ceia ce ne-am propus în această monografie este de a scoate în evidență clară necesitatea implementării managementului corect bazat pe practicile și experiența mondială a pacienților cu această patologie și a sensibiliza odată în plus societatea medicală în privința depistării active a pacienților cu forme refractare la tratament medical sau celor cu formă complicată a BRGE.

Experiența clinicii în care activez (Catedra de chirurgie a FECMF) a reflectat într-o anumită măsură practica mondială referitoare la EB, fiind axată la prima etapă (până la sfârșitul anilor 90) pe tratamentul doar al complicațiilor EB (adenocarcinom, stenoză, ulcer Barrett). Odată cu apariția noilor posibilități de diagnostic (endoscopic, imagistic, histopatologic, imunohistochimic), precum și a noilor metode de tratament mini-invaziv al BRGE (chirurgie laparoscopică antireflux, chirurgie esofagiană endoluminală) atitudinea față de pacienții cu BRGE, în special către cei cu evoluție complicată s-a modificat esențial. Pe scară largă s-au implementat rapid metodele mini-invazive de tratament chirurgical, care au ameliorat rezultatele imediate și la distanță a acestor intervenții la pacienții cu BRGE

si in mare măsură au diminuat riscurile apariției metaplaziei. O intervenție chirurgicală pentru o complicație severă a EB înseamnă – esofagectomie, care ridică la maximum costurile și riscurile pe care suntem nevoiți să ni le asumăm toți cei antrenați in supravegherea pacientului, iar o intervenție mini-invaziva antireflux – înseamnă evoluție simplă, costuri minore și riscuri scăzute. Cred ca alegerea nu se va lăsa prea mult căutată.

Aștept, cu un interes deosebit, sugestiile Domniilor Voastre, care la sigur vor servi drept argument pentru o eventuală ediție, probabil mai îmbunătățită, nu înainte de a-mi exprima speranța că veți avea o lectură plăcută și utilă.

Conferențiar universitar,
Doctor în științe medicale

Sergiu Ungureanu

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 [2,24].

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 [33].

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 Esofagului 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.

CAPITOLUL I. ANATOMIA CHIRURGICALĂ ȘI HISTOLOGIA ELEMENTELOR JEG

1.1 Ontogeneza elementelor JEG

În perioada embrionară precoce (primele 2-3 săptămâni) se formează intestinul anterior primitiv (proenteron), care ulterior este divizat în 2 părți printr-un sept longitudinal traheoesofagian – partea anterioară respiratorie și partea posterioară – digestivă. Separarea definitivă traheii cu mugurii pulmonari de esofag are loc în timpul săptămânii a 4-a. La început esofagul este un tub scurt constituit din 1-2 rânduri de celule epiteliale, dar se lungește rapid datorită descinderii inimii și pulmonilor. Spre sfârșitul lunii a 2-a straturi de celule epiteliale prismatiche ocupă lumenul esofagului, care la secțiune capătă aspectul unei corzi. În luna a 3-a de dezvoltare fetală distrofia și vacuolizarea celulelor localizate central duce la restabilirea lumenului, cu constituirea esofagului ca un organ cavitătar. La începutul lunii a 4-a esofagul începe să se lungească considerabil și devine mai îngust. Epiteliul ciliat, care acoperă esofagul începând cu săptămâna a 10-ea, în această perioadă treptat este înlocuit de epiteliu scuamos și acest proces continuă până la naștere. Insule reziduale de epiteliu ciliat dau naștere primordiilor glandelor esofagiene la extremitățile cranială și caudală a tubului esofagian. Cu dezvoltarea stratului submucos și a glandelor se formează 3-4 pliuri longitudinale principale care se observă la secțiune transversală. Mai târziu apar și pliuri secundare în porțiunea distală a esofagului care împreună cu pliurile principale arcuiesc sub unghi de aproximativ 90° din cauza torsiunii și descinderii stomacului în cavitatea abdominală.

Tunica musculară a esofagului se formează din mezodermul splanhnic, mușchii sunt striati în două treimi superioare având la acest nivel inervație vagală și netezi în treimea inferioară cu inervație din plexul splanhnic. La început apare stratul circular care se depistează la un embrion cu lungime 12-13 mm, iar mai târziu și cel longitudinal, care poate fi clar diferențiat la un embrion de 16-17 mm. Tot în luna a 4-a apar și elementele trofice ale

peretelui esofagian – vase arteriale, venoase, limfatice la fel ca și plexuri nervoase.

Dereglări de recanalizare, devierea spontană a septului traheoesofagian sau compresia lui din exterior duce la atrezia esofagiană cu/fără fistule traheoesofagiene. Atrezia esofagiană împiedică pasajul lichidului amniotic în intestin ulterior rezultând în acumulare în exces a lichidului în cavitatea amniotică (polihidroamnion). Recanalizarea incompletă a esofagului sau anomalii vasculare pot duce la stenoza esofagiană congenitală care de obicei se întâlnește în treimea inferioară. În unele cazuri esofagul nu crește suficient în lungime și stomacul este tras în cavitatea toracică prin hiatusul esofagian. Astfel se formează **hernia hiatală congenitală**.

La nou-născut esofagul este un tub muscular flexibil bine vascularizat cu lungime de 12-16 cm diametru 0,7-0,8 cm, care începe la nivelul vertebrelor cervicale IV-V. Deși spre acest moment joncțiunea faringo-esofagiană este complet formată, dezvoltarea JEG încă nu este finisată. Formarea JEG este condiționată de procesul de rotație gastrică și augmentare fundului stomacului. La naștere unghiul Hiss este încă obtuz, pereții laterali ai esofagului continuă direct în curbura mică și mare a stomacului.

Aceste particularități se manifestă prin regurgitații frecvent întâlnite în practica pediatrică la copii sugari. Definitiv formarea structurală a JEG se finalizează spre sfârșitul primului an de viață. În primele luni ale vieții nou-născutului se formează cardia cu sistemul musculo-tendinos al hiatusului esofagian și valva unidirecțională a sfincterului esofagian inferior. Cu apariția cardiei funcționale la examenul endoscopic al sugarului devine observabilă limita ei la nivel de mucoasă (a 2-a linia), trecerea epiteliului pluristratificat esofagian în epiteliu monostratificat cilindric al stomacului.

Examinările ultrasonore a fătului depistează mișcările peristaltice a esofagului în al doilea semestru de sarcină. Se descriu trei tipuri de motilitate esofagiană la făt: deschidere concomitentă a lumenului esofagian de la orofaringe până la SEI, contracții peristaltice propulsive și reflux

gastroesofagian. La naștere propagarea undei peristaltice și funcționarea SEI sunt imature, ceea ce de asemenea rezultă în regurgitații alimentare. Tonusul SEI devine apropiat cu cel al adultului între săptămâna a 3-a și a 6-a de viață.

Stomacul apare ca o dilatare fusiformă a intestinului anterior primitiv la a patra săptămână de dezvoltare intrauterină. Pe parcursul următoarelor câteva săptămâni aspectul și poziția stomacului se schimbă considerabil din cauza vitezelor diferite de creștere în diverse regiuni ale peretelui gastric și din cauză schimbărilor de poziție a organelor vecine. În linii generale se înregistrează rotația stomacului în două planuri: în jurul axului longitudinal și în jurul axului antero-posterior. Stomacul se rotește la 90° conform direcției ceasornicului în plan longitudinal, astfel ca partea sa stângă se plasează anterior, iar cea dreaptă - respectiv posterior. Prin urmare nervul vag stâng după rotație inervează peretele gastric anterior, iar vagul drept – peretele posterior. În perioada rotației peretele gastric inițial posterior crește cu viteza mai mare decât porțiunea anterioară, ulterior acestea formează respectiv curbura mare și mică a stomacului.

Porțiunile cefalică și caudală ale stomacului inițial se plasează pe linie mediană, dar ulterior, datorită rotației în jurul axului antero-posterior, porțiunea caudală (pilorică) se deplasează spre dreapta și ascendent, iar partea superioară (cardia) – spre stânga și puțin descendent. După această stomacul ocupă poziția finală cu axul longitudinal orientat oblic descendent de la stânga spre dreapta (fig.1).

Volumul gastric la nou-născut este $30-35 \text{ cm}^3$, peste două săptămâni este deja 90 cm^3 , pe când la matur acest volum este egal cu $1200-1600 \text{ cm}^3$, astfel este de 50 ori mai mare decât la naștere. Glandele stomacului sunt la naștere subdezvoltate și puține. Astfel la nou-născut sunt 120 glande pe 1 mm^2 , în total aproximativ 500.000, pe când la un adult se numără aproximativ 40 mln de glande gastrice.

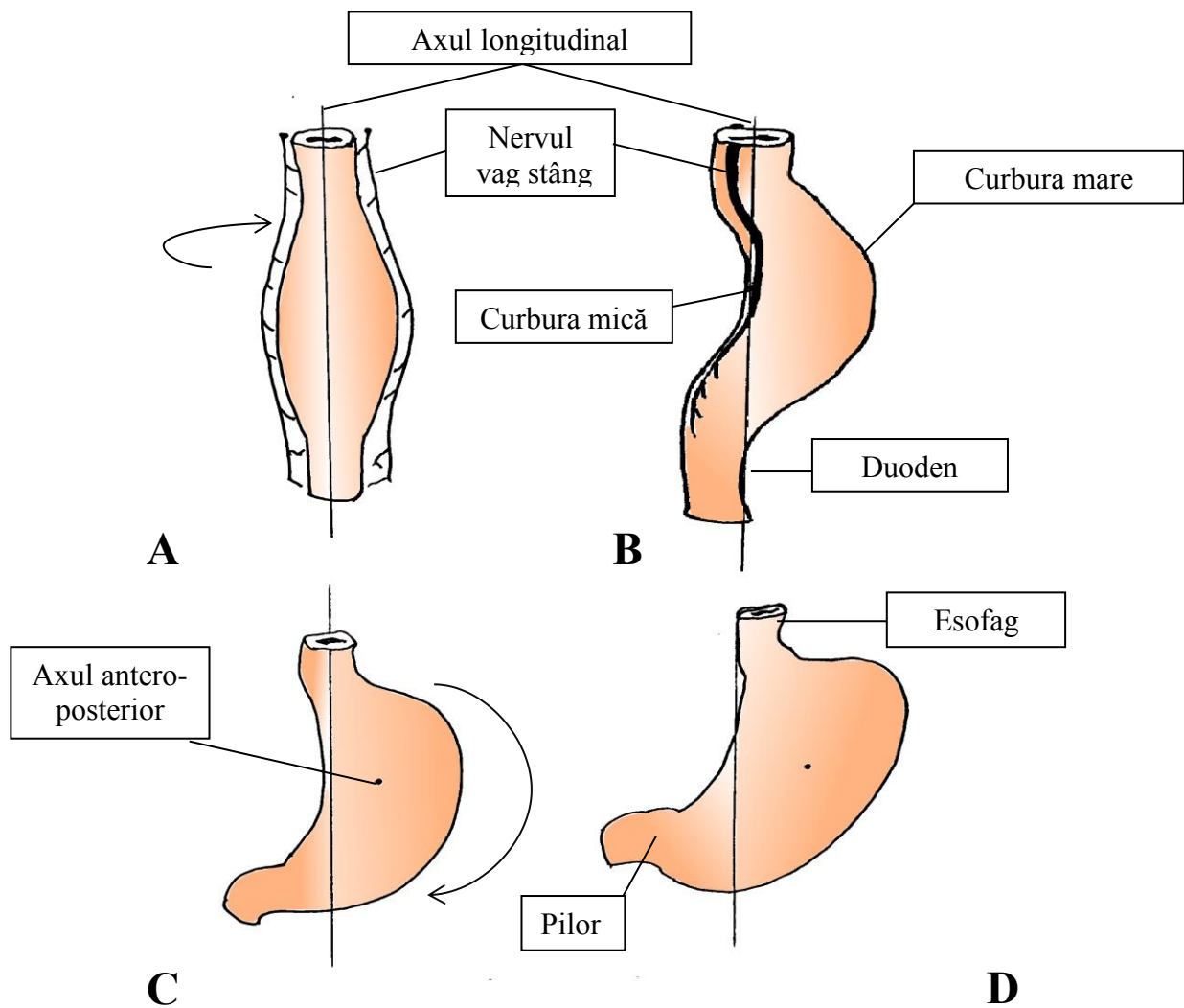


Figura 1. A,B – rotația stomacului în jurul axului longitudinal. Notați schimbarea poziției nervilor vagi. C – rotația stomacului în jurul axului antero-posterior. D – poziția stomacului la nou-născut. Notați schimbarea poziției cardiei și pilorului în raport cu linia mediană și lipsa unghiului His.

1.2 Joncțiunea eso-gastrică în aspect anatomo-funcțional.

Însăși JEG reprezintă o porțiune a tubului digestiv care include esofagul epifrenic (ampula epifrenică), esofagul intrahiatal sau epicardia (porțiunea diafragmatică), esofagul abdominal, cardia gastrică și polul superior al stomacului.

Conform unora din autori esofagul terminal, ce constituie aproximativ 20% din lungimea totală a esofagului, prezintă o structură și o funcție cu

importanța clinică specială. Acest segment cuprinde esofagul toracic epifrenic, esofagul diafragmatic și cel abdominal.

Ultimii 4 cm ai esofagului toracic prezintă un segment mai dilatat, *ampula epifrenică*, cu rol funcțional în complexul eso-cardio-tuberozitar, situată între două zone mai înguste, superioară și inferioară (strâmțorile von Hacker). Acest aspect reprezintă mai mult o constatare radiologică, fiind mai puțin vizibilă „in vivo”.

În această porțiune, esofagul are raporturi anatomice anterioare cu cordul prin intermediul țesutului conjunctiv mediastinal; posterior, este separat de coloana vertebrală prin interpunerea ductului limfatic toracic și aortei descendente care la acest nivel trece posterior de esofag; lateral este în raport cu cei doi plămâni prin intermediul pleurelor mediastinale respective; la dreapta esofagului se află vena azygos care face crosa deasupra bronhiei principale drepte. Nervii vagi își modifică poziția relativă față de esofag. Cranial acestea se află pe ambele părți ale esofagului, iar caudal, vagul stâng trece pe fața anterioară a esofagului, iar cel drept pe fața posterioară (Fig.2).

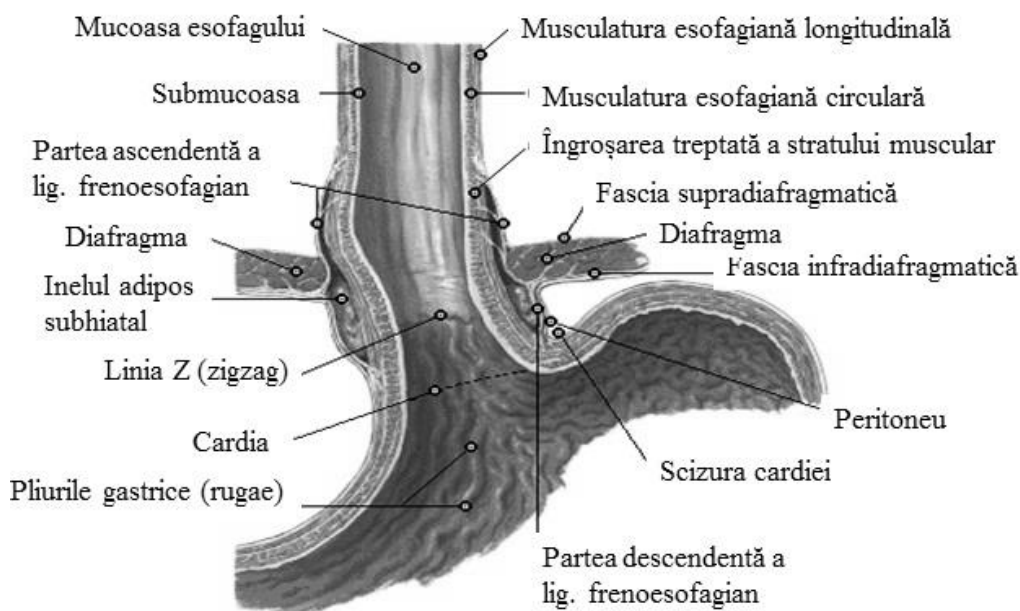


Figura 2. Joncțiune esogastică în secțiune frontală.

Porțiunea intrahiatală a esofagului. Trecerea esofagului toracic în cavitatea abdominală are loc la nivelul hiatusului diafragmatic prin așa-

numitul canal al lui Roux-Delmas, lung de 1,5-2 cm și care are aspectul unei fante cu direcție verticală situate în pilierul diafragmatic drept.

La nivelul hiatusului esofagian mușchiul frenic este substanțial îngroșat. Acest inel muscular poate fi considerat ca un “sfîcter extern al esofagului”, care participă la prevenirea refluxului gastro-esofagian. Deși ambii pilieri diafragmatici contribuie la formarea hiatusului esofagian, acest inel muscular este constituit, în 45% din cazuri, din fibre ale pilierului diafragmatic drept.

Proiecția radiologică a hiatusului esofagian este variabilă în raport cu incidența și faza actului respirator. Fixarea esofagului la inelul muscular se realizează printr-o structura fibroelastică, întărită cu fibre musculare, care asigură un grad de mobilitate relativă între esofag și diafragmă. Aceasta foița tisulară, denumită *membrana frenoesofagiană*, se extinde circumferențiar de la marginea musculară a hiatusului diafragmatic până la esofag.

Având originea preponderent din fascia endoabdominală, membrana frenoesofagiană se inseră pe esofag 2-3 cm deasupra hiatusului diafragmatic și cu 3-5 cm superior de joncțiunea mucosală. Structurile fibroase, pornite de pe suprafața diafragmei, care se îndreaptă spre esofag și se continuă cu seroasa acestuia - membrana Laimer-Bertelli - completează separarea cavității toracice de cea abdominală. Membrana frenoesofagiană conține fibrele musculare care întăresc această structura fibroasă. Printre acestea se deosebesc fascicule musculare Rouget (posterior stâng) și Juvara (drept anterior) ce provin din pilierii diafragmatici și se termină în peretele esofagian ancorând și fornixul gastric de diafragma.

În aspect descriptiv macroscopic membrana frenoesofagiană prezintă o foița superioară, către cavitatea toracică și o foița inferioară, către cea abdominală. Semnificația funcțională a membranei frenoesofagiene nu este bine definită, dar este clar că ea nu oferă o rezistență suficientă pentru prevenirea formării herniilor hiatale și nu poate fi folosită pentru plastia hiatusului sau ancorarea joncțiunii gastroesofagiene în abdomen în timpul operațiilor antireflux [35].

Ca entitate anatomo-funcțională JEG poate fi concepută doar în ansamblu cu diafragma, în particular cu *hiatusul esofagian* care constituie punctul de referință pentru JEG.

Pilierii diafragmatici sunt benzi musculo-tendinoase care iau naștere pe corpii vertebrali (Th10-L1) din două bandele tendinoase aplatizate, ce se continuă în direcție verticală, oblică și în anterior cu două benzi musculare una dreaptă și alta stângă care de altfel formează cu adevărat cei doi stâlpi diafragmatici.

Pilierul drept este mai lung și mai gros decât cel stâng, adeseori formează o angulare a fibrelor musculare spre suprafața anterioară a JEG și poate crea dificultăți în recunoașterea noțiunilor anatomice la mobilizarea esofagului abdominal în cadrul intervențiilor chirurgicale (fig.3,4).

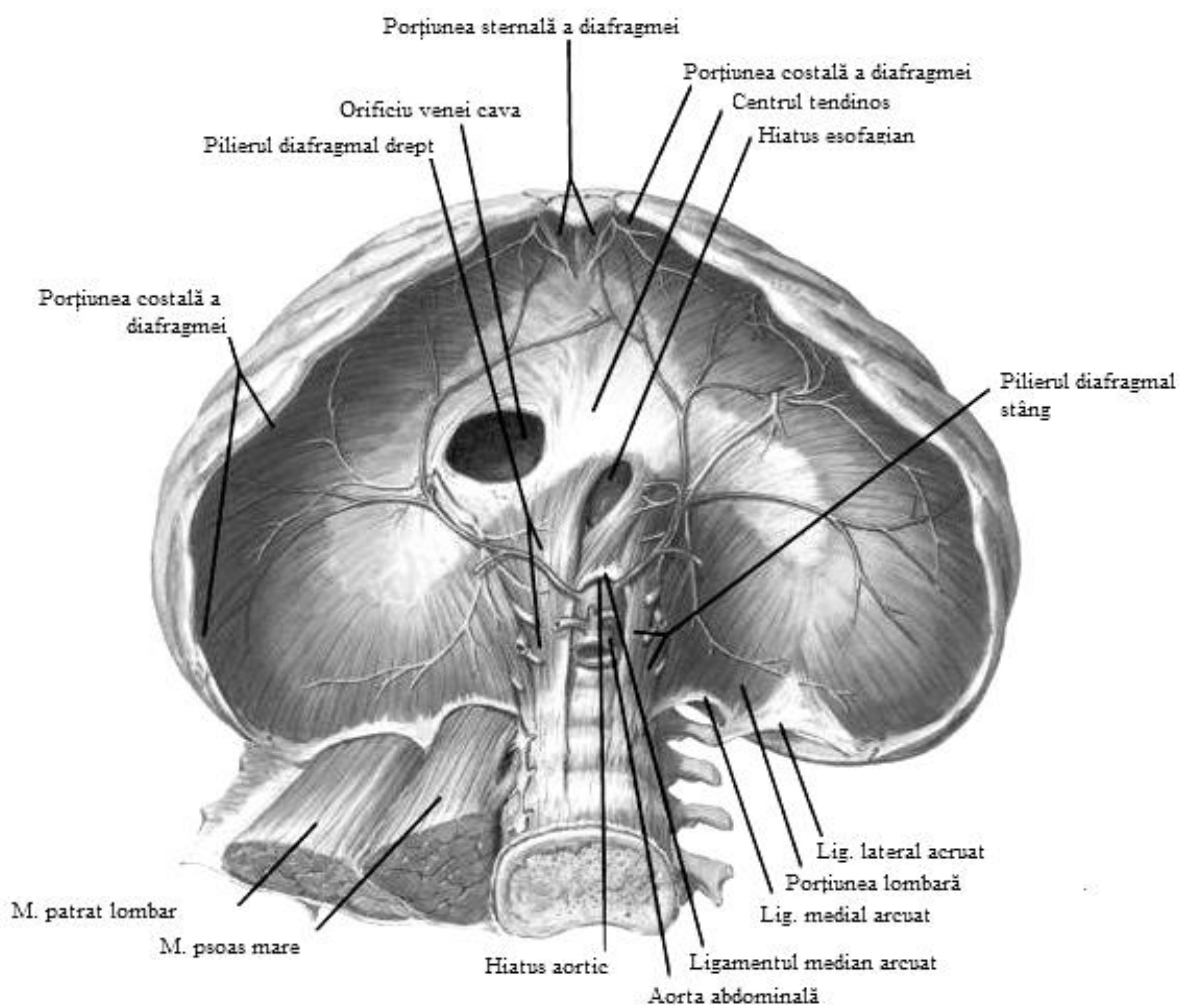


Figura 3. Diafragma din aspect abdominal. Inelul hiatal format preponderent din fascicule musculare provenite din pilierul diafragmal drept.

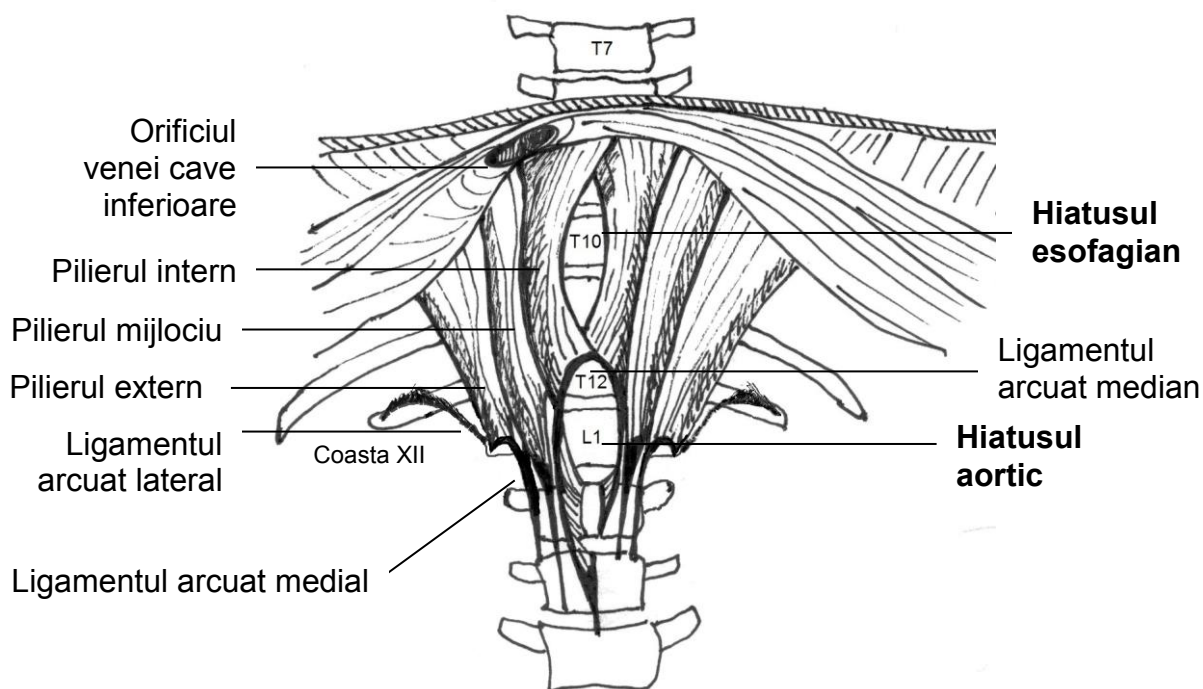


Figura 4. Anatomia diafragmei (hiatusul esofagian și aortic)

Urcând în sus pilierii diafragmali se unesc pe linia mediană pe marginea posterioară a centrului frenic. Fibrele provenite din porțiunea medială a ambelor pilieri se încrucișează și dau naștere fasciculelor musculare ale inelului hiatal. Uneori pilierul diafragmatic drept înconjoară esofagul ca o cravată având rol în controlul refluxului gastro-esofagian, contribuind împreună cu membrana Bertelli și fibrele musculare oblice din peretele gastric descrise de Willis și Helvetius, la menținerea unei funcționalități corecte a complexului eso-cardio-tuberozitar. Prin încrucișarea fibrelor musculare ale stâlpilor se formează doua orificii diafragmatice; anterior - hiatusul esofagian și posterior - orificiul aortic.

Trecerea de la o presiune joasă intra-toracică la una ridicată în abdomen poate, determina fenomene de reflux, dacă aceste presiuni nu ar fi într-un echilibru stabil, în realizarea căruia intervin formațiuni anatomice dar și fenomene funcționale cu rol antireflux. Cum am descris anterior, esofagul, la nivelul hiatusului, este fixat printr-un sistem de fibre musculo-elastice, care împreună cu adventicea conductului formează membrana Laimer-Bertelli,

care separă cele două cavități cu presiuni diferite și se comportă ca un manșon ce înconjoară porțiunea inferioară a esofagului și închide hiatusul esofagian.

Insertia acestei membrane la nivelul planului muscular esofagian este foarte puternică și ca urmare distribuie o tensiune egală pe peretele conductului. Mecanismele funcționale care asigură trecerea alimentelor în stomac sunt foarte complicate și încă controversate.

Esofagul abdominal este porțiunea terminală a conductului, care se întinde de la marginea inferioară a hiatusul diafragmatic până la orificiul cardiac ce are o orientare oblică. Lungimea acestei porțiuni de esofag este de aproximativ 3-5 cm, variabilă în dependență de mișcările diafragmei în timpul respirației și gradul de umplere a stomacului.

Esofagul abdominal are forma tronconică, cu baza mare îndreptat spre cardiac, acest segment al esofagului se mai numește antrul cardiac (antrum cardiacum). La nivelul unirii esofagului cu tuberozitatea gastrică, se formează un unghi ascuțit, unghiul Hiss, care corespunde în profunzime unui pli de mucoasa numit valva lui Gubaroff (Fig.5). Toate aceste elemente anatomice împreună cu sfincterul esofagian inferior se opun refluxului gastro-esofagian.

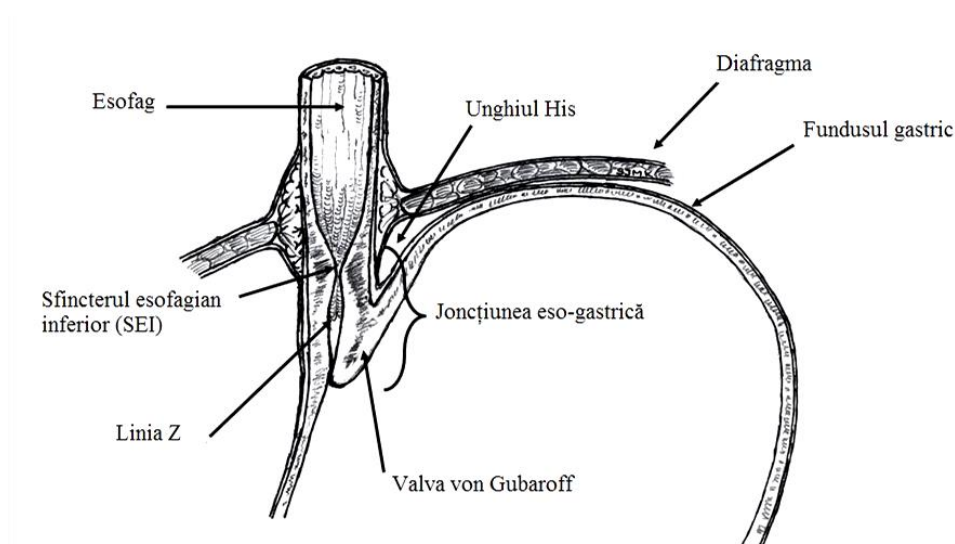


Figura 5. Joncțiunea esogastrică cu elementele anatomice care controlează refluxul gastro-esofagian.

Sfincterul esofagian inferior. Musculatura esofagiană este constituită din fibre musculare orientate în două direcții:

- pătură musculară formată din fibre longitudinale, paralele cu axul lung al esofagului;
- fibre musculare circumferențiare dispuse în $\frac{1}{3}$ inferioară esofagului.

Musulatura esofagiană este diferită în raport cu specia și localizarea pe esofag. Astfel, în treimea superioară este formată din fibre musculare striate, iar în treimea inferioară, din fibre musculare netede. Există o zonă de tranziție între aceste două categorii de fibre, mai evidentă pe cele circulare.

1. Ultimii 2,5 cm de țesut muscular, diferă anatomic și funcțional de restul esofagului constituind **sfincterul esofagian inferior** (SEI). În structura acestuia se întâlnesc trei elemente importante: *fibre musculare, elemente nervoase și celule endocrine*. Tonusul SEI este o proprietate a fibrelor musculare circulare care la acest nivel dezvoltă o tensiune mai mare decât restul esofagului și sunt mai sensibile la agoniștii colinergici și adrenergici.

2. Numeroase cercetări efectuate în această zonă a esofagului nu au putut pune în evidență structuri specializate care să corespundă SEI funcțional. Histologic s-a constatat că fibrele musculare sunt mai dezvoltate decât cele de la nivelul stomacului. Se notează o configurație aparte a fibrelor musculare, care la acest nivel nu sunt circulare ci semicirculare sau spiralate, intersectându-se cu fibrele musculare oblice ale stomacului. Există evidența, că cele două categorii de fibre se contractă într-o manieră circulară. Grosimea SEI este inegală, fiind mult mai evidentă spre marea curbura gastrică, orientată oblic și acoperită de mucoasa gastrică și/sau esofagiană.

3. În repaus SEI este contractat dar se relaxează la trecerea bolului alimentar. Petterson a demonstrat că esofagul și fundusul gastric se relaxează simultan în momentul deglutiției. Astfel JEG funcționează ca o singură entitate, având un control neuro-endocrin comun [35]. Cert este că SEI își

îndeplinește funcția doar dacă esofagul terminal se afla în abdomen. Funcționalitatea lui dispare în momentul ascensionării în torace, cum se întâmplă în herniile hiatale.

4. Mulți autori consideră SEI ca o zonă musculară aparte față de restul esofagului, fapt susținut și de constatarea că fibra musculară are la acest nivel, un număr de mitocondrii și un consum de oxigen mai mare [25,29].

5. Majoritatea cercetărilor la oameni au demonstrat că la nivelul esofagului inferior există o zonă de înaltă presiune, pe o distanță de 3-5 cm, care acționează ca un sfincter fiziologic intrinsec, chiar dacă anatomic nu există un corespondent [39].

Inelul Schatzki. Descriș în 1953 de Schatzki, ca un inel terminal al esofagului situat la nivelul joncțiunii eso-gastrice. Este un inel fix, inextensibil, reprezentat de un repliu mucos, inelar, având aspectul unui diafragm incomplet, vizibil numai dacă segmentul de deasupra și dedesubt sunt destinse de bariu.

Acest inel este acoperit pe fața superioară de epiteliu scuamos, iar inferior de mucoasa gastrică (epiteliu columnar). Inelul corespunde cardiei mucoase și poate fi asociat cu herniile hiatale. Uneori se poate întâlni și un inel muscular, ca urmare a hipertrofiei fibrelor circulare suprapuse peste SEI. Este situat deasupra diafragmei și acoperit pe ambele fețe de mucoasa esofagiană.

Clinic, pacienții prezintă o disfagie intermitentă, asociată cu arsuri retrosternale, revelatoare a unei hernii hiatale. Evolutiv se poate ajunge până la o obstrucție totală prin fragmente alimentare solide (carne, pâine etc.) în special când esofagul are un diametru sub 20 mm. Astfel disfagia intermitentă sau persistentă poate caracteriza această situație anatomică.

Vascularizarea JEG. Sursele arteriale sunt multiple, această porțiune a esofagului fiind cea mai bine vascularizată; arterele provin din coronară gastrică, diafragmaticile inferioare, iar câteva ramuri provin adeseori direct din trunchiul celiac și artera hepatică. Venele corespund de obicei teritoriilor

arteriale, își au originea în porțiunea submucoasă și mucoasă unde formează plexuri, mai dezvoltate în partea inferioară. Venele mucoasei și submucoasei sunt conectate cu plexurile similare gastrice, iar în partea superioară cu rețeaua venoasă submucoasă faringiană.

La nivelul segmentului toracic al esofagului există o rețea venoasă musculară și ramuri care străbat peretele și ajung la nivelul adventiciei unde formează plexul venos periesofagian ce acompaniază nervul vag. Venele azygos colectează sângele din jumătatea superioară a esofagului, iar în partea inferioară sângele este drenat prin venele coronare gastrice și diafragmatice către sistemul port. În acest fel se stabilește o importantă cale de derivație porto-cava.

Circulația limfatică la nivelul JEG. Canalele limfatice formează o rețea bine dezvoltată la nivelul stratului mucos și o altă - la nivelul stratului muscular; ambele se continuă cu cea faringiană și gastrică. Vasele limfatice au o direcție ascendentă având relație cu ganglionii regionali, la nivelul cărora în cazul tumorilor maligne apar metastaze. Astfel, neoplaziile segmentului inferior de obicei metastazează în ganglionii coronari, diafragmatici și celiaci. Drenajul limfatic al JEG se face de obicei subdiafragmatic de-a lungul ganglionilor gastro-hepatici, gastro-frenici, gastro-splenici și gastro-colici [35].

Inervația JEG. Inervația extrinsecă a esofagului toracic și SEI este autonomă, prin fibre ce provin din nervii vagi, simpatici și filete din nervul laringian pentru porțiunea cervicală. Majoritatea nervilor cranieni trimit ramuri către esofag, dar mai ales nervii IX și XI, a căror penetrare în conduct este strâns legată de tipul de mușchi pe care-l inervează: striat sau neted. În segmentul unde predomină fibrele musculare netede ramurile ce inervează sunt dependente de receptori adrenergici.

Sistemul nervos intramural este format din 3 plexuri interconectate: adventiceal, intermuscular și submucos. Plexuri intramurale fac parte din sistemul nervos enteric intrinsec, care datorită prezenței neuronilor

multipolari (celule Dogiel) este capabil să funcționeze în mod autonom. Sistemul nervos enteric are activitate reflexă independentă și asigură reglarea locală a motilității esofagiene. Fibre nervoase mielinice provenite de la nervii vagi au conexiuni cu plexuri intramurale, iar o parte din fibre amielinice se termină pe celule musculare. Astfel, similar cordului, esofagul dispune de un sistem nervos propriu, dereglarea activității acestui sistem se manifestă prin diverse "disritmii" – tulburări de motilitate esofagiană.

Excitația colinergică pentru neuronul intramural este de tip nicotinic, în timp ce, pentru celelalte forme, este de tip muscarinic. Ambele tipuri de neuroni inervează fibrele musculare netede și SEI.

Mecanismele de control ale activității motorii esofagiene sunt localizate în sistemul nervos central, periferic, în nervii intramurali și mușchi. Activitatea nervoasă la nivelul esofagului este caracterizată de prezența mecanismelor voluntare și involuntare care acționează împreună în raport cu cele două categorii de fibre musculare. Existența sfincțerelor esofagieni superior și inferior previne deplasarea retrogradă a conținutului gastric și esofagian datorită existenței unui tonus bazal.

Astfel în repaus, esofagul este închis prin mecanisme sfincțeriene. Sfincțerul esofagian superior se contractă și împiedică pătrunderea aerului în esofag în timpul respirației, iar tonusul este de 10-13 mmHg [35]. SEI menține un tonus bazal care este inhibat de *unda peristaltică primară* permițând astfel trecerea alimentelor ingerate în stomac.

Este de remarcat faptul că tonusul sfincțerian se adaptează variațiilor presiunii intragastrice, a cărei valoare este de *10-14 mmHg*. În general, după deglutiție apare o relaxare completă a SEI cu o durată de 5-10 sec. urmată de o contracție de 7-10 sec. Refluxului gastro-esofagian i se opune *complexul anatomo-functional eso-cardio-tuberozitar*, iar dacă totuși acesta se produce apare o *unda de contracție secundară*, care va propulsa refluatul în stomac, esofagul fiind astfel păstrat liber de orice conținut.

Tranzitul esofagian este determinat de contracția musculară și de forța gravitației. Acești doi factori intervin în funcție de poziția individului și de tipul alimentelor ingerate: ingestia de alimente solide determină o undă de contracție inițială de deglutiție numită *contracție peristaltică primară* care începe la faringe și se termină la nivelul cardiei, propulsând bolul alimentar în stomac.

În faza oro-faringiană a deglutiției bolusul este împins de contracția limbii prin mișcări voluntare, iar faringele se contractă; concomitent glota și nazofaringele sunt închise.

Odată cu pătrunderea alimentelor în esofag musculatura faringiană se relaxează, iar tonusul sfîcterului esofagian superior crește. Pătruns în esofag, bolusul este propulsat involuntar către stomac, apoi o nouă contracție progresivă, circulară, este inițiată în esofagul superior. În timpul activității de propulsie a bolusului alimentar, esofagul se scurtează cu aproximativ 10% din lungimea sa.

Undele peristaltice secundare apar în prezența refluxului gastro-esofagian (iritanți chimici și mecanici) și nu sunt induse de deglutiție. Aceste unde se produc numai în esofag deși iau naștere la nivelul stomacului și sunt mediate de centrul deglutiției.

Undele peristaltice secundare previn leziunile de reflux gastro-esofagian realizând *clearance-ul esofagian*. În cazul în care nu există conexiuni cu centrul deglutiției apare un mecanism intramural de rezervă (autonom) care preia controlul asupra contracției mușchiului neted esofagian și determină *unda peristaltică terțiară*.

Aceste unde survin independent de deglutiție, sunt necoordonate sau simultane la nivelul esofagului și nu trebuie confundate cu contracțiile secundare. Viteza undelor peristaltice este de 3 cm/sec în esofagul cu musculatura striată și de 5 cm/sec în segmentul cu musculatura netedă. Nivelurile diferite de control pentru peristaltica normală, determină

numeroase consecințe când aceste mecanisme sunt alterate. Există două variante de tulburări a peristalticii esofagului:

- *hipomotilitatea*, caracterizată prin descreșterea amplitudinii contracțiilor sau absența acestora;
- *hipermotilitatea*, când undele sunt de amplitudine înaltă, prelungite sau repetitive. Aceste modificări se întâlnesc la corpul esofagian și SEI cu mențiunea că, pentru SEI hipomotilitatea înseamnă presiune scăzută și contracții diminuate, iar hipermotilitatea înseamnă diminuarea sau absența relaxării în fazele deglutiției, manifestându-se ca un sfincter hipertensiv.

Incompetența sfîncterului gastro-esofagian se manifestă în special în timpul vărsăturilor, care reprezintă o modalitate prin care stomacul își elimină conținutul din cauza unei iritații sau distensii excesive. În timpul vărsăturii, joncțiunea gastro-esofagiana se ridică la nivelul hiatusului esofagian datorită contracțiilor fibrelor longitudinale ale esofagului cu ștergerea rozetei mucoase care obișnuit închide joncțiunea și conținutul gastric este expulzat prin contracțiile antrului gastric și peretelui abdominal. După expulsie totul reintra în normal. Aceste manifestări sunt controlate de nervii cranieni VII, IX, XI, XII.

Fibrele nervoase eferente în afară de musculatura, inervează și glandele esofagului. Fibrele aferente asigură sensibilitatea termică, dureroasă și tactilă la nivelul mucoasei esofagiene, cele mai sensibile sunt segmentele distale ale esofagului și cardia. Inervația senzorială este asigurată de nervii vagi, care sunt reglatorii principali ai motricității esofagiene. Sistemul nervos simpatic controlează tonusul esofagian. Inervația pilierilor diafragmali, în special celui drept, este asigurată de nervii diafragmatici.

1.3 Joncțiunea eso-gastrică în aspect histologic

Macroscopic joncțiunea esogastrică reprezintă sectorul de trecere a conductului esofagian în cavitatea stomacului, fiind marcată în interior de joncțiunea scuamo-columnară ce are de cele mai multe ori o formă neregulată, dar neîntreruptă, denumită din aceste considerente linia Z (fig.6).

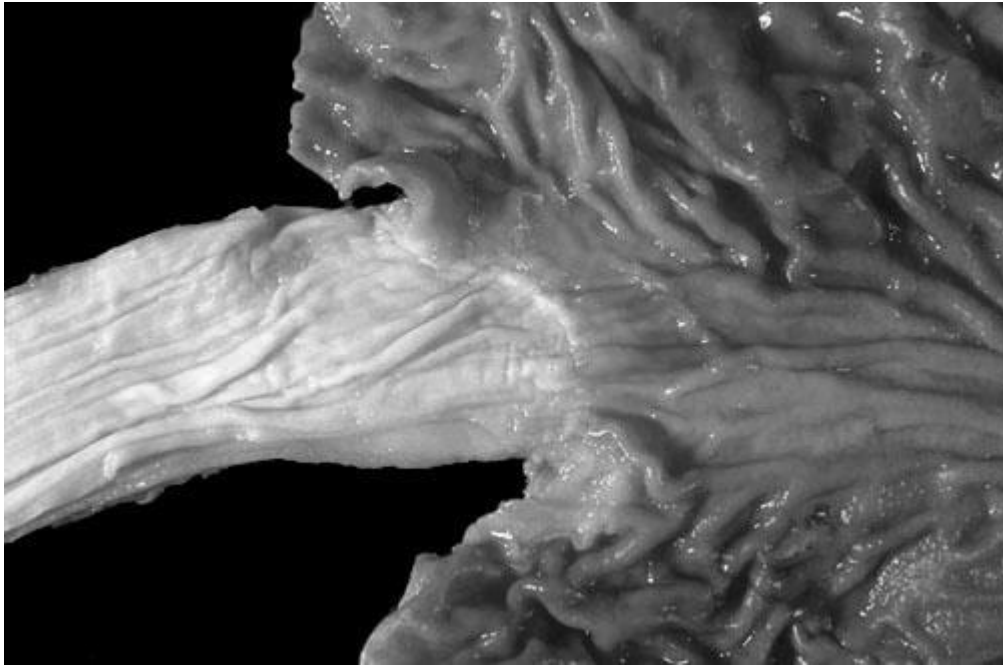


Figura 6. Macroscopic - JEG sectorul de trecere a conductului esofagian în cavitatea stomacului.

Peretele esofagian este format din 4 straturi: *mucoasa*, *submucoasa*, *tunica musculară* și *adventicea* (fig.7).

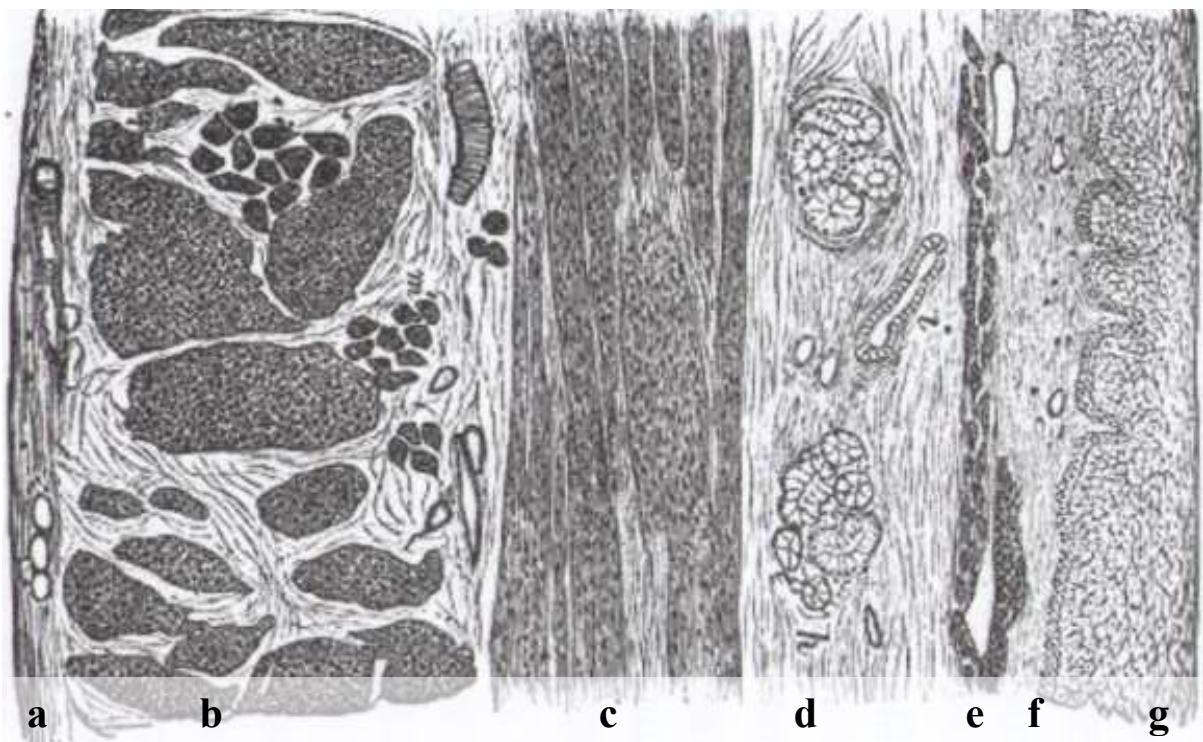


Figura7. Secțiune prin peretele esofagian: a) adventice fibroasa externa; b) fibre muscular ale stratului extern; c) strat muscular longitudinal; d) submucoasa; e) Muscularis mucosae; f,g) mucoasa cu vase, și epiteliu

În porțiunea abdominală adventicea continuă în peritoneu. Stratul muscular al esofagului este fixat anterior de cartilajul cricoid printr-un tendon cricoesofagian. Expansiuni ale acestui strat formează mușchiul bronhoesofagian și mușchiul pleuro-esofagian. Tunica musculară este separată de tunica mucoasă prin stratul submucos. Imediat deasupra cardiei la nivelul submucoasei poate fi identificată *bandeleta Johnston*, banda musculară subțire, de 8-10 mm în lățime. Figura 8.

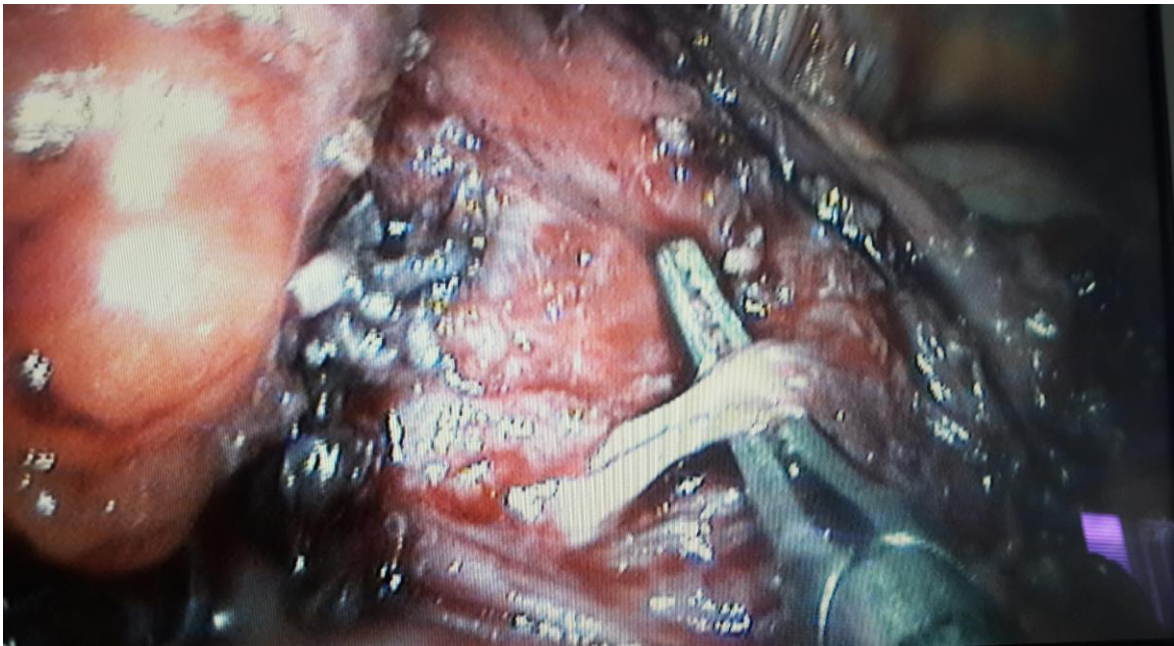


Figura 8. Fibrele musculare din bandeleta Johnston descoperite în timpul seromiotomiei (imagine intraoperatorie proprie)

Această grupare de fibre musculare, independentă de straturile musculare esofagiene - menționată de Johnston - este descrisă de prof. Dan Gavrilu ca o apariție constantă în timpul disecțiilor pentru achalazie. Această structură poate fi vizualizată foarte bine cu ocazia miotomiilor mini-invazive, care beneficiază de o importantă magnifiere a structurilor țintă [35]. Stratul interior este prezentat de tunica mucoasă, care conține numeroase glande esofagiene și datorită pliurilor longitudinale exprimate pe secțiune transversală are o formă stelată. La formarea acestor pliuri longitudinale participă și lama musculară a mucoasei (*Lamina muscularis mucosae*).

Un rol important în definitivarea noțiunii de JEG îl au și vasele

submucoase ale esofagului. Aceste vase foarte fine, denumite de către niponi –*vase palisadice* (fig.9), la nivelul segmentului cervico-toracic au un traiect longitudinal în ultimele 2-3 cm ale esofagului penetrează vertical stratul submucos ajungând până la mucoasa esofagului (*lamina propria*), devenind vizibile transmucozal la examenul endoscopic.

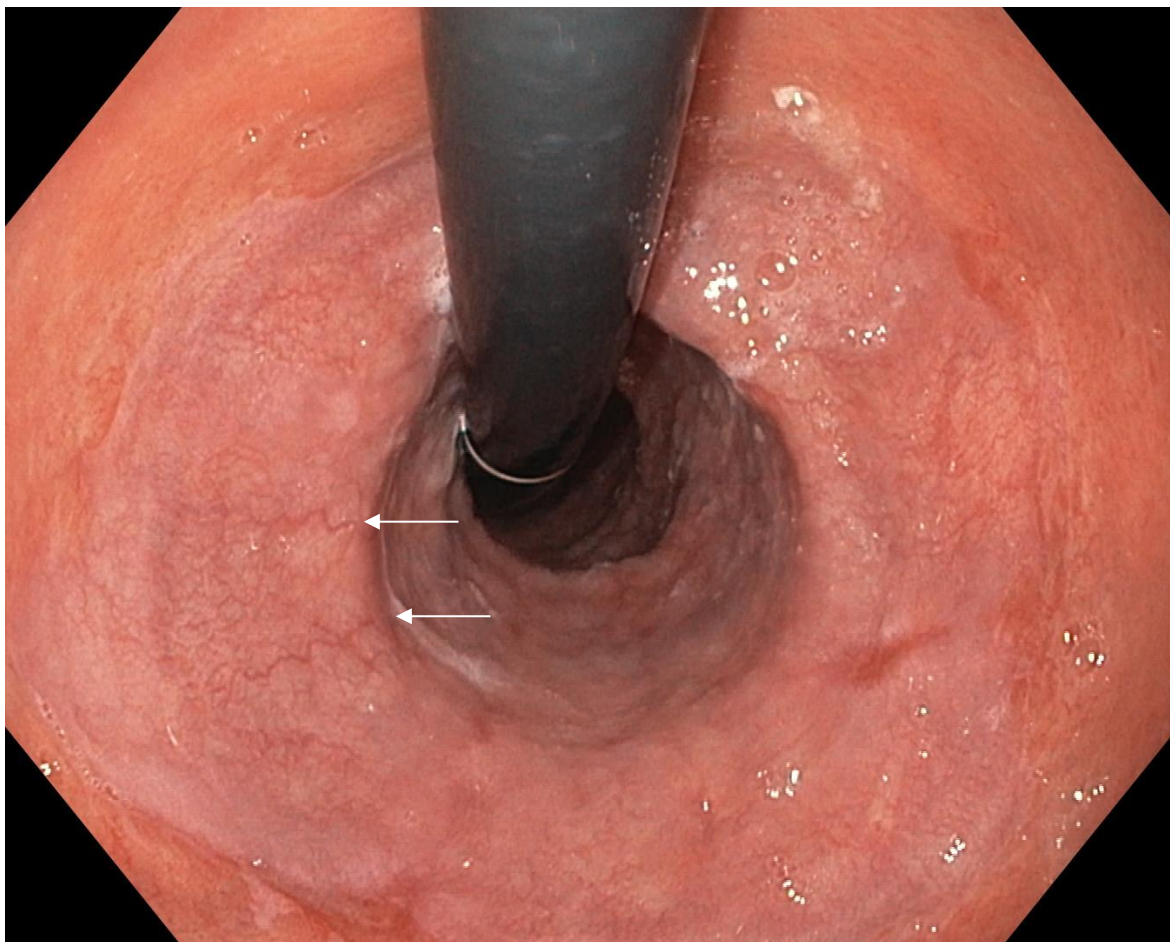


Figura 9. Examen endoscopic - vasele palisadice ale JEG (săgeți) la un pacient cu hernie hiatală.

Studiul venografic efectuat de către *Vianna et coll.* 1987 a confirmat cu certitudine prezența acestor vase la nivelul JEG și traiectul susnumit, care revin la nivelul stomacului în stratul submucos. Anume acest fapt a stat la baza argumentului școlii japoneze de gastroenterologie de a stabili drept hotarul joncțiunii scuamo-epiteliale aceste vase (fig.10).

Mucoasa esofagului este alcătuită din 20-25 straturi de epiteliu pavimentos, având grosime de 0,5-0,8 mm. Primele straturi prezintă celulele moarte care se descuamează, mai adânc straturi de celule scuamoase și apoi straturi de celule spinoase fixate de membrana bazală subțire.

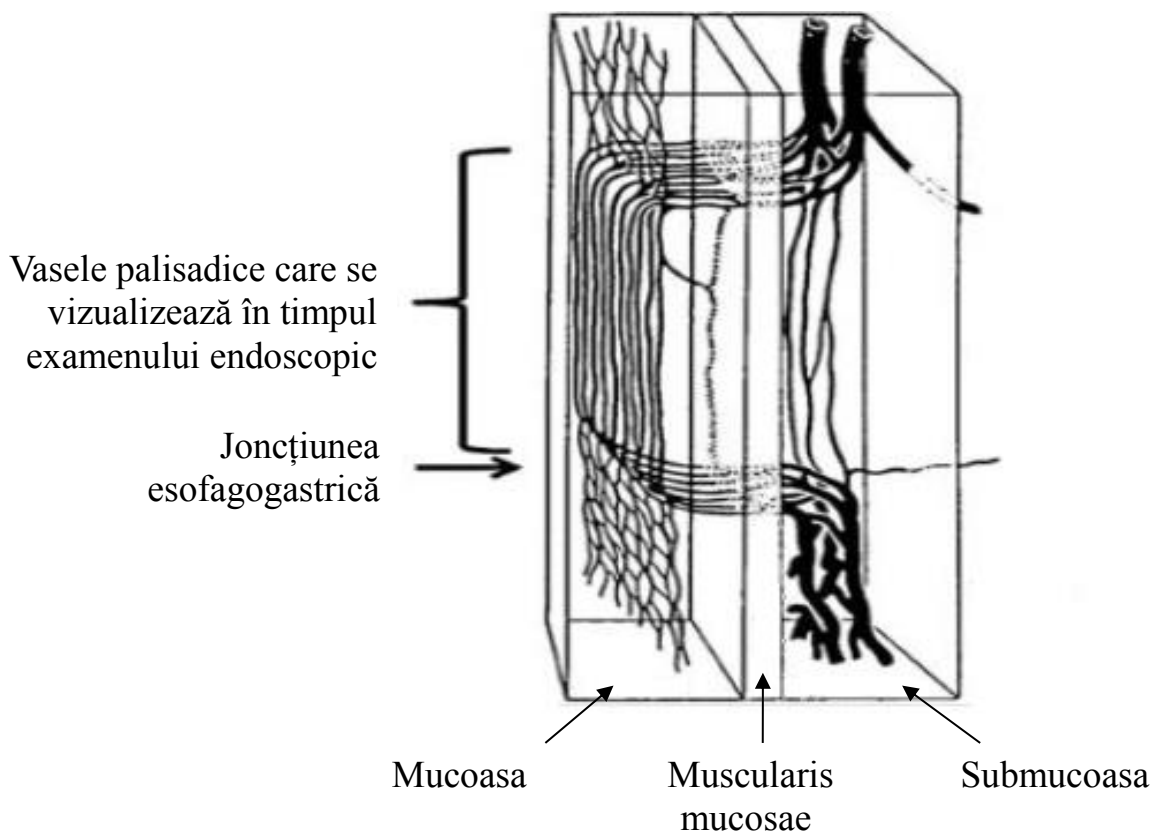


Figura 10. Vasele submucoase ale esofagului - vase palisadice

Mucoasa esofagiană este relativ groasă, cu tenta roșietică superior și mai palidă pe măsura ce ne îndreptăm către cardia. Dispusă în pliuri longitudinale ce dispar la distensia esofagiană, mucoasa este compusă din:

1. *epiteliu pavimentos* (scuamos) stratificat nekeratinizat, asemănător cu cel faringian;
2. *lamina propria*, cu rol în susținerea mucoasei; în porțiunea inferioară a esofagului, în vecinătatea joncțiunii esogastrice, lamina propria conține numeroase grupuri de foliculi limfoizi și mici glande tubulare esofagiene (la acest nivel lipsesc glandele din submucoasa);
3. *muscularis mucosae*, strat mai bine reprezentat în partea cranială a esofagului, dar și la nivelul esofagului terminal, unde această structură devine mai consistent, iar fibrele musculare capătă un aspect plexiform.

Atât aspectul cât și ca structură, epiteliul esofagian, are o importantă funcție de protecție împotriva agresiunilor mecanice (abrazive), termice sau

chimice. Această structură de rezistență este diferită de cea întâlnită la nivelul restului tubului digestiv, unde se regăsește un epiteliu simplu, cilindric sau cuboidal (cu excepția rectului, care prezintă epiteliu multistratificat). Acest strat protector cu grosime importantă (300-500 μm), nu își modifică dimensiunea la distensia esofagiană și este acoperit cu un mucus protector (fig.11) [35].

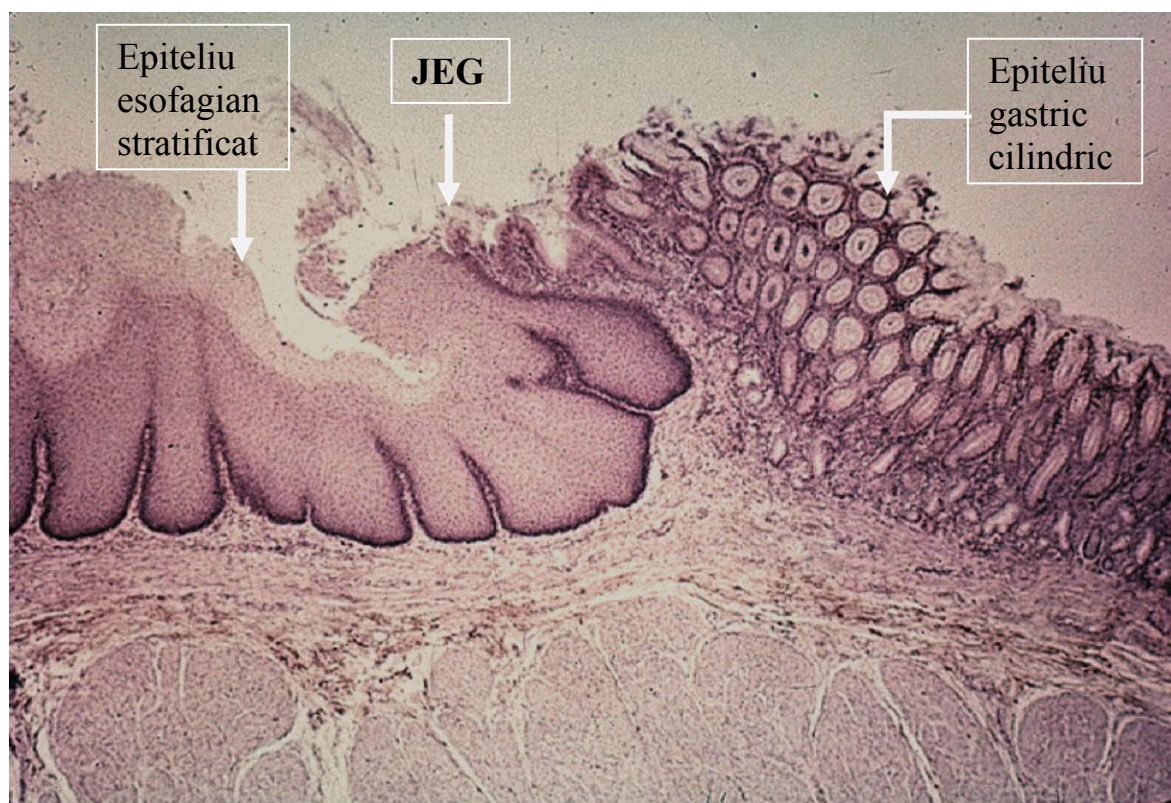


Figura 11. Joncțiunea esogastrică în aspect microscopic

Continuitatea epitelului esofagian este întreruptă de structuri conjunctive înalte, cu originea în lamina propria ce fixează mai bine epitelul la structurile subiacente. Aceste papile conjunctive sunt bine vascularizate și inervate.

Pe parcursul a ultimilor 2-3 cm de esofag mucoasa este reprezentată de un epiteliu de tip columnar specific ariei joncționale gastro-esofagiene. În anumite situații patologice, aria de metaplazie columnară se extinde cranial (esofag Barrett).

La nivel joncțiunii gastro-esofagiene trecerea de la epitelul stratificat la

epiteliul columnar de tip gastric este bruscă și marcată endoscopic prin linia Z. Examenul histologic prezentat în figura alăturată (fig.11) evidențiază modificările structurale întâlnite la nivelul joncțiunii esofago-gastrice.

Epiteliul esofagian este despărțit de submucoasă printr-un strat subțire de fibre musculare netede orientate longitudinal. Datorită pliurilor longitudinale (3-4 la număr) suprafața mucoasei esofagiene este mult mai mare decât suprafața internă a tubului muscular care o înconjoară. Pliurile longitudinale sunt mai pronunțate în porțiunile medie și inferioară a esofagului. În mucoasa esofagului toracic se găsesc superficial glandele tubulare ramificate, care produc mucus. Ducturile acestor glande sunt căptușite de un epiteliu ciliat. În esofagul distal, mai frecvent abdominal se întâlnesc glandele cardiale, analogice glandelor cardiale gastice, care produc pepsina. Zone de mucoasa esofagiană care conțin glande cardiale și insule ectopice de epiteliu gastric au importanța în dezvoltarea leziunilor peptice și stricturilor.

Submucoasa prezintă un strat de țesut conjunctiv lax cu o mobilitate mai mică în comparație cu mucoasă, care conține un număr mare de glande și este dotat cu o rețea bogată de vase sanguine și nervi. În porțiunea cranială a esofagului în stratul submucos sunt aproximativ 200 de glande profunde (adevărate), care secretă mucus dens cu proprietăți protective. Submucoasa este destul de elastică și se poate întinde pentru a permite trecerea bolului alimentar chiar după sutura esofagului sau aplicarea unei anastomoze.

Tunica musculară este cea mai groasă (până la 0,2 cm) și este constituită din 2 straturi: fibre musculare circulare interne și un strat mai subțire extern format din fibre musculare longitudinale. Spațiu între aceste straturi conține vase sanguine și un *plex nervos mienteric Auerbach*. Stratul muscular longitudinal reprezintă continuarea musculaturii longitudinale faringelui și la rândul său continuă în stratul muscular extern al stomacului. Fibrele acestui strat formează conexiuni musculare între esofag și bronhie principală stângă, esofag și pleură mediastinală. Tunica musculară a treimii superioare a

esofagului este alcătuită din fibre musculare striate, treimii inferioare – din musculatura netedă, în porțiune medie esofagul are musculatura mixtă. Astfel de structură explică apariția tumorilor benigne intramurale din țesutul muscular apărute din insulițe de celule stem musculare. La nivelul joncțiunii faringoesofagice și a hiatusului diafragmal se observă îngroșarea fibrelor musculare circulare și apariția fibrelor spiroidale și oblice. Aceste date morfologice confirmă existența sfincterelor faringo-esofagian și diafragmal. Existența sfincterului muscular în regiunea cardiei anatomice nu este stabilită definitiv.

Tunica externă din țesut conjunctiv – adventicea – este formată din fascicule împletite de fibre elastice și de colagen, printre care trec vasele sanguine care alimentează toată grosimea peretelui esofagian, limfaticile și nervii. În porțiunea sa distală esofagul este acoperit de peritoneu și fixat într-un manșon musculo-tendinos (Fig.12).

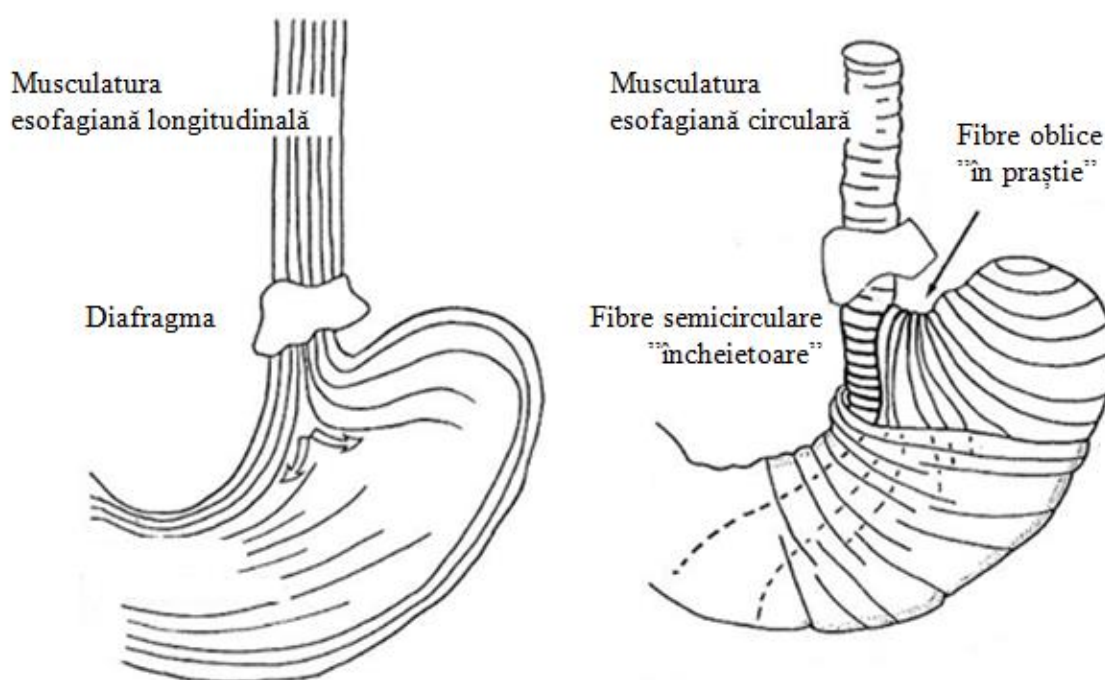


Figura12. Structura musculară a elementelor JEG

Peretele gastric are o grosime considerabilă și este constituit din 4 straturi (tunici): seroasa, musculară, submucoasa și mucoasa. Peritoneul

visceral acoperă stomacul totalmente, excitând zonele de fixare a omentului mare și mic la curburile gastrice și o arie nudă posterioară, unde stomacul vine în contact cu diafragma. Musculară gastrică este foarte bine dezvoltată, reflectând funcția motorie importantă a organului. Are o grosime medie de 2 mm, dar aceasta este variabilă în funcție de regiunea considerată: foarte groasă la nivelul antrului în vecinătatea pilorului, este mai subțire pe marea curbura și îndeosebi la nivelul fornixului gastric. Musculară gastrică este alcătuită din 3 straturi: stratul longitudinal dispus subseros, stratul circular, care îngroșându-se formează sfîcterul piloric, și stratul oblic (specific stomacului). În regiunea cardiei fibrele musculare oblice formează o bandeletă în formă de ”praștie” în jurul orificiului esofagian, care împreună cu fibrele musculare circulare la nivelul joncțiunii esogastice contribuie la formarea tonusului SEI (Fig. 12)

Submucoasa este alcătuită din țesut conjunctiv lax și conține o rețea vasculară importantă, vasele limfatice și plexurile nervoase. Datorită conținutului sporit de fibre colagenice acest strat asigură rezistența suturilor digestive. Submucoasa este slab aderentă la musculară gastrică și intim aderentă la mucoasa. Mucoasa fiind în exces față de submucoasa, formează o serie de pliuri pe suprafața internă a stomacului, pliurile longitudinale plasate preponderent în vecinătatea curburii mici, altele transversale situate îndeosebi pe marea curbura și fețele stomacului.

Epiteliul mucoasei gastrice este de tip cilindric unistratificat cu celule de tip mucoid, care conțin granule de mucină la polul extern. La nivelul orificiului cardial acest epiteliu se delimitează fără tranziție de epiteliul pavimentos stratificat al mucoasei esofagiene. Macroscopic această trecere este prezentată printr-o linie neregulată (linia Z). Glandele gastrice sunt de tip tubular, secretul lor este diferit în dependența de regiunile stomacului în care se află. Glandele cardiale se găsesc într-o zonă limitrofă cardiei (< 4cm), fiind alcătuite din celule producătoare de mucus. Glandele fundice sau gastrice proprii sunt localizate la nivelul fundului și corpului gastric și conțin 3 tipuri

de celule: principale care secretă pepsinogen, cellule mucoide secretoare de mucus diferit după compoziția de mucus produs de celulele mucoase superficiale și celule parietale sau oxintice, care produc acidul gastric și factorul intrinsec necesar pentru asimilarea vitaminei B12 (Fig.13).

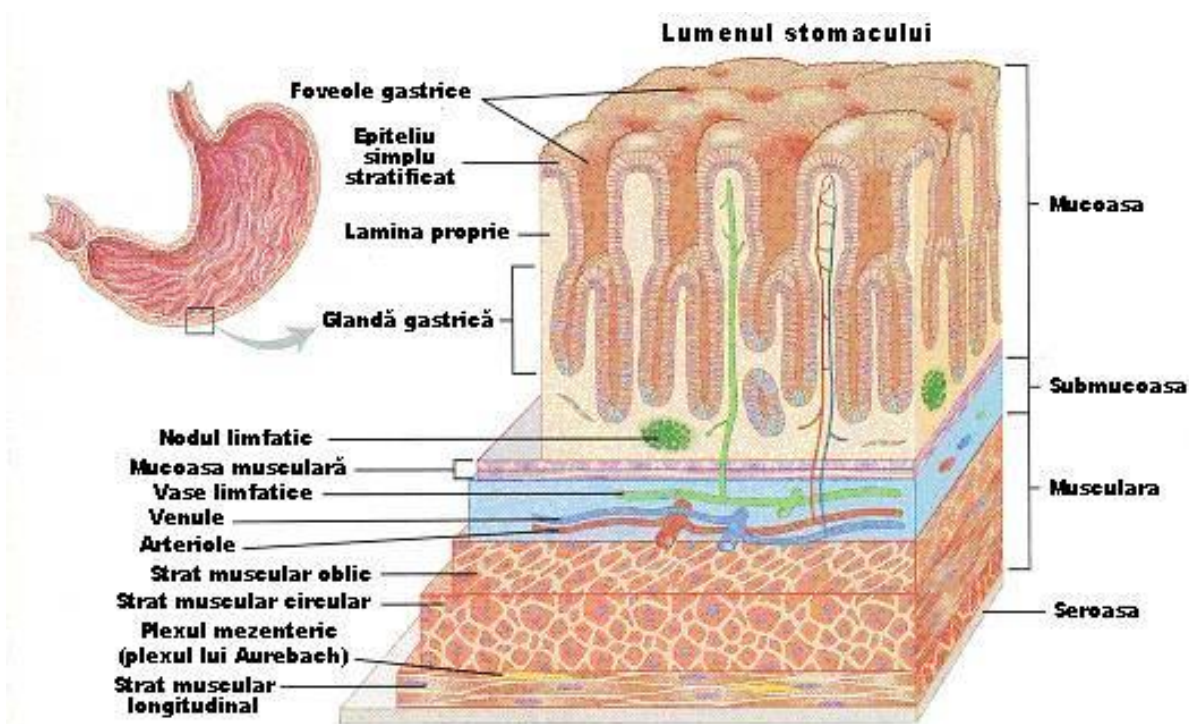


Figura13. Structura peretelui stomacului.

Glandele pilorice sunt localizate în regiunea antrală fiind alcătuite predominant din celule asemănătoare cu celulele mucoase din glandele fundice. Antrul gastric este și sediul celulelor endocrine din care cel mai bine cunoscute sunt celulele G, secretoare de gastrină.

Concluzii:

- Prin poziția sa anatomo-topografică, la hotarul între două cavități importante dar destul de deosebite prin menirea lor – toracică și abdominală, JEG reprezintă un segment aparte al tubului digestiv având un rol deosebit în propulsarea bolului alimentar spre stomac, dar și un rol cardinal în preîntâmpinarea refluxului patologic.
- Particularitățile de vascularizare (arterială,venoasă), inervare, dar și drenare limfatică, cele de structura anatomică a peretelui, dar și cele

legate de mecanismele de funcționalitatea JEG conturează această zonă într-o entitate anatomică aparte.

- Incidența în creștere a patologiei JEG în ultimele decenii în special a BRGE, care a devenit maladia cea mai frecventă în structura patologiei tubului digestiv, dar și „explozia” frecvenței adenocarcinomului JEG și a esofagului Barrett au adus în actualitate noțiunea de JEG.
- JEG a devenit atractivă prin prisma posibilității antrenării în tratamentul patologiilor din această regiune a metodelor minimal invazive.

CAPITOLUL II. BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

2.1 Boala de reflux gastroesofagian – generalități.

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) *reprezintă un ansamblu de tulburări ale joncțiunii esofago-gastrice(JEG) ce au la bază trecerea intermitentă sau permanentă a conținutului gastric sau/și duodeno-jejunal în esofag. Astfel, BRGE reprezintă totalitatea simptomelor, însoțite sau nu de leziuni ale mucoasei esofagiene, care sunt produse de refluxul conținutului gastric în esofag.*

Mai multe studii randomizate din țările Europei Occidentale și SUA demonstrează în ultimii ani incidență înaltă a acestei patologii 1000-1500:100000 populație, plasând astfel BRGE pe primul loc ca frecvență între afecțiunile tubului digestiv superior.

Simptoamele BRGE sunt foarte frecvente fiind prezente cel puțin odată pe săptămână la mai mult de 20% populație a Americii de Nord, de la 9 la 17 % a Statelor Eurorene, 12-15 % în Australia și 2-5 % a populației asiatice [19,27]. Un grup de experți ai OMS analizând incidența patologiilor neonocologice a tubului digestiv, apreciază BRGE ca maladia secolului XXI fiind depistată la 5-10% din populație.

BRGE poate afecta considerabil calitatea vieții pacienților și generează pierderi economice importante. Prin urmare, cercetările medicale în acest domeniu sunt îndreptate în primul rând spre descoperirea metodelor de ameliorare a vieții cotidiene pacienților cu BRGE.

Deși unele simptome ale acestei patologii le întâlnim în descrierile lui Avicena, maladia propriu-zisă a fost descrisă în 1879 de către H. Quinke. Oglindită fiind în literatura medicală sub diferite denumiri ca esofagită peptică, reflux-esofagită, maladie de reflux și doar în 1996 în clasificarea internațională a apărut termenul de boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

Epidemiologie

Evaluarea incidenței refluxului gastroesofagian în populația generală este dificilă întrucât există numeroase cazuri asimptomatice sau atipice.

Actualitatea BRGE este adusă de incidența în creștere a acestei patologii în toată lumea.

Rezultatele studiilor epidemiologice demonstrează o frecvență de 5-10% a BREG la populație examinată. Totodată mai multe studii mari endoscopice la pacienții cu simptomatologie digestivă depistează esofagita de reflux la 6-31% pacienți. Conform studiilor epidemiologice în SUA la 44% americani pirozis se întâlnește odată în lună, iar la 7% zilnic, 13% din populația adultă folosesc antacide 1-2 ori pe săptămână. În Franța BREG este de asemenea cea mai frecventă patologie digestivă. La 10% din populația adultă simptomele refluxului gastroesofagian apar anual minimum o singură dată. În SUA suferă de BRGE mai mult de 44 mln. oameni [19,24].

2.2 Etiopatogenia BRGE

Refluxul gastroesofagian poate apărea la individul absolut sănătos fără a provoca o suferință clinică în mai multe ipostaze:

- postprandial
- interprandial
- nocturn (clinostatic).

În aceste situații contactul refluatului gastric sau duodenal cu mucoasa esofagiană este de scurtă durată, ≤ 1 oră/24ore ($\approx 5\%$ din timpul monitorizat), iar pH parietal nu coboară mai jos de 4,0.

Maladia se declanșează când se dereglează mecanismele de barieră antireflux ale joncțiunii esofagogastrice (JEG), unde rolul primordial îl are disfuncția sfîncterului esofagian inferior (SEI).

Deficitul funcțional (hipotonie, relaxare episodică) al SEI, fiind primar (idiopatic) sau secundar unor boli organice ale esofagului, cardiei sau a stomacului în întregime, demarează circuitul vicios ce dereglează balanța fiziologică între factorii de agresiune și apărare a mucoasei esofagiene.

BREG fiind concepută la debut prin mecanisme dismetabolice apare în fazele avansate cu leziuni peptice severe a mucoasei tubului digestiv într-o zonă dificilă și greu accesibilă pentru chirurg.

Factorii defensivi:

I. Mecanisme de baraj al refluxului gastroesofagian:

- bine dezvoltate structurile tisulare esofagiene, în special SEI
- unghiul Hiss ascuțit
- valva von Gubaroff și rozeta cardiei
- lanțul oblic de mușchi (fular) al cardiei gastrice
- fornixul gastric
- “călușul” pilierilor diafragmali
- aparatul ligamentar eso-diafragmal și diafragmo-fundic
- motilitate și evacuare adecvată a stomacului (a pilorusului)
- presiunea normală intraabdominală
- lungimea segmentului abdominal al esofagului

II. Mecanismele de protecție nemijlocită a mucoasei esofagiene:

- funcția de tampon a mediului alcalin salivar
- “clearance”- ul esofagian
- rezistența tisulară a mucoasei esofagiene
- preepiteleale (mucus, ionii de bicarbonat)
- epitelială (epiteliu pluristratificat, membrane celulare, proliferarea epitelială)
- subepitelială (membrana bazală a mucoasei)

Factorii agresivi:

- Disfuncția (relaxarea) SEI
- Incompetența cardiei
- Presiune intragastrală și intraabdominală mărită:
 - stenozele antrale sau duodenale
 - formațiuni de volum intraabdominale
- Hipersecreție gastrică

BREG demarează și evaluează progresiv la prezența a unui sau mai mulți factori agresivi în lipsa mecanismelor de apărare a mucoasei esofagiene, rolul hotărâtor în această constelație aparținând disfuncției SEI.

În relaxarea SEI (presiune $\leq 7\text{mm/Hg}$) șansele refluxului sunt mari. Refluxul se corelează cu relaxarea SEI în afara actului de deglutiție. Refluxul favorizează inflamația esofagului distal, iar acesta printr-un cerc vicios, deprimă presiunea SEI. Hipotensiunea sfincțeriană a fost observată la bolnavii cu modificări histologice de esofagită, în timp ce în refluxul gastroesofagian necomplicat - presiunea sfincțeriană normală.

Un rol important asupra tonicității SEI cât și a competenței cardiei gastrice îl au mai mulți factori, care în aspect etiologic merită a fi repartizate în două categorii:

- A. Cauzele primare (afecțiuni neuromusculare a peretelui esofagian)
 - afecțiuni neuro-vegetative
 - maladii și traumatisme cranio-cerebrale
 - maladii și traumatisme vertebro-medulare
 - maladii neuro-endocrine
 - medicații
 - alimente
 - maladii de sistem
- B. Cauzele secundare
 - 1. patologia joncțiunii esogastrice
 - hiernie hiatală
 - diverticul epifrenic
 - 2. patologice gastrice
 - ulcer gastro-duodenal cu sindrom hipersecretor
 - ulcer pilorobulbar asociat cu dereglarea pasajului gastroduodenal
 - ulcer polar superior (cardial, subcardial, fund gastric)
 - tumori gastrice obstructive
 - maladia Menetrier cu sindrom hipersecretor
 - 3. dismotorica antrobulbară
 - duodenostază
 - duodenospasm

- piloroduodenospasm
- 4. dischinezii jejunale (postoperatorii)
- A. mixte (asocieri între A și B)
- B. patologii care asociază hiperpresiunea intraabdominală
 - meteorism
 - tumori (formațiuni de volum)
 - ascită
 - obezitate

Rolul principal în mecanismul competenței cardiei revine sfincterului esofagian inferior.

SEI prezintă o zonă a regiunii esofagului abdominal (în proiecția trecerii esofagului în cardia) cu lungimea 3-4 cm, formată din musculatura netedă. SEI posedă vascularizarea și inervația proprie și funcția motorie autonomă specifică.

Relaxarea SEI este stimulată de nervul vag prin fibrele colinergice preganglionare, postganglionare non-colinergice și non-adrenergice. Stimularea simpatică mărește tonicitatea SEI. În afară de aceasta asupra SEI influențează factorii umorali diferiți. Gastrina, motilina, histamina, bombezina, vazopresina, prostaglandina F2a, a-adrenomimetice, b-adrenoblocanții măresc tonusul SEI. Secretina, gucagonul, colecistokinina, neurotenzina, polipeptida inhibitorie gastrică, progesteronul, prostaglandine E1, E2, a-adrenoblocanții, b-adrenomimetice, dopamina micșorează tonusul SEI.

În repaus musculatura esofagiană netedă se află în starea de constricție tonică. Din această cauză la o persoană sănătoasă în condiții de repaus esofagul este închis. În această situație în SEI se dezvoltă o presiune de la 10 până la 30 mm Hg în dependență de fază a respirației. Presiunea minimală a SEI se determină în perioada postprandială, maximală – noaptea. În cazul bolii de reflux gastroesofagian are loc hipotonia sau atonia SEI (presiunea SEI < 10 mm Hg).

Hipotonia SEI este favorizată de:

- Consumul produselor alimentare și medicamentelor, ce conțin cafeina
- Administrarea medicamentelor, ce scad tonusul SEI (papaverina, blocanții canalelor de calciu, no-spa, nitrații, colinoblocanții, analgetice, doxaciclina, teofilina)
- Afecțiunile nervului vag (starea post-vagotomie, neuropatie diabetică)
- Fumatul
- Alcoolism
- Sarcina (influența factorilor hormonală asupra SEI, hiperestrogenemia, progesteronemia, creșterea presiunii intraabdominale)

*Cauzele, ce provoacă creșterea frecvenței episoadelor de relaxație spontană a SEI:*⁵

1. Dereglarea peristaltismului esofagului (dischinezia), ce provoacă micșorarea unghiului esogastric și micșorarea presiunii asupra porțiunii inferioare a esofagului în cutia toracică.
2. Alimentația abundentă, rapidă cu aerofagie masivă și creșterea presiunii intragastrale ce duce la relaxarea SEI și reflux a conținutului gastric în esofag
3. Meteorism
4. Ulcer gastric sau duodenal. Aproximativ ½ din bolnavii cu ulcer gastro-duodenal au reflux gastroesofagian.
5. Duodenostază de orice etiologie
6. Consumul excesiv de grăsimi, a condimentelor, produselor făinoase (retenția de lungă durată a bolului alimentar în stomac duce la creșterea presiunii intraabdominale).

Factorii indicați mai sus cauzează reflux a conținutului gastric sau

duodenal agresiv ce conține acid clorhidric, pepsina, acizii biliari, ce cauzează afectarea mucoasei esofagiene. Manifestările inflamatorii se dezvoltă în cazul contactului de lungă durată a refluatului cu mucoasa esofagiană (>1 oră/24 h).

Acțiunea mecanismului antireflux este asigurată de:

- Lungimea porțiunii intraabdominale a esofagului
- Unghiul Hiss (fiziologic 20-90 grade în dependența de constituție)
- Crura diaphragmatis
- Plica Gubaroff, formată de rozeta mucoasă a cardiei.

Un loc important în fixarea esofagului în orificiul esofagian al diafragmei are ligamentul frenicoesofagian. Acest ligament limitează tracțiunea ascendentă a cardiei și permite mobilitatea esofagului în momentul deglutiției, tusei, vomei. Peritoneul are un rol suplimentar în fixarea esofagului. Din dreapta porțiunea abdominală a esofagului este fixată de ligamentul hepatogastric, dorsal – de plica esofagopancreatică. Țesutul adipos paraesofagian, fornixul gastric, lobul hepatic stâng de asemenea participă în fixarea esofagului.

Atrofia fibrelor musculare în regiunea hiatului esofagian al diafragmei (HED) și în special a ligamentului frenicoesofagian (LFE) de orice etiologie cauzează dilatarea HED → migrarea joncțiunii esogastrice în cavitatea toracică (acest fenomen este favorizat de creșterea gradientului între presiunea intraabdominală și intratoracică) → dereglarea funcției SEI → scăderea presiunii în regiunea SEI → reflux → esofagita de reflux → stenoza, brahiesofag, esofagul Barrett etc.

2.3 Manifestările clinice ale BRGE

Tabloul clinic al BRGE este extrem de variabil. Manifestările clinice a BRGE pot fi comparate cu un „aisberg” [19]. Partea ascunsă, subacvatică a „aisberg-ului” este formată de pacienții cu simptomatologia redusă. Acești pacienți se tratează de sinestătători și recurg la sfaturile cunoscuților („reflux de telefon”- 70-80%). Partea mai mică a „aisberg-ului”, care se situează deasupra apelor (20-25% din bolnavi) este formată de pacienții cu esofagita

de reflux cu semnele clinice persistente în lipsa complicațiilor, care necesită tratament regulat – „reflux de ambulator”.

Vârful de aisberg (2-5% din bolnavi) prezintă grupul de bolnavi cu complicații: ulcere peptice a esofagului, hemoragii, stricturi etc. („reflux de spital”).

Toate semnele clinice a BRGE pot fi divizate în două categorii:

1. Esofagiene

- Dureri epigastrice și retrosternale
- Pirozis
- Eructație
- Disfagie
- Odinofagie (este caracteristică afecțiunii pronunțate a esofagului)
- Voma
- Jenă retrosternală

2. Non-esofagiene

- Sindrom pulmonar (pneumonii recidivante, astm bronșic)
- Sindrom otorinolaringologic
- Sindrom stomatologic
- Sindrom anemic
- Sindrom cardiac

Semnele clinice și sindroame multiple și polimorfe cauzează multiple greșeli diagnostice, când BRGE se prezintă sub masca angorului pectoral, pneumoniei, anemiei.

Pirozitul - este semnul clinic important și constant.

Incidența 60-70%. Poate avea caracter constant pe parcursul zilei. Însă este caracteristică dependența arsurilor retrosternale de poziția corpului, mai frecvente fiind în poziția de flexie a corpului sau noaptea în clinostatism.

Apariția pirozității poate fi provocată de fumat și anumite cauze alimentare: făinoase, dulciuri, condimentele, exces alimentar, consumul de alcool.

Durerea se manifestă la 40-60% pacienți cu BRGE. După intensitatea lor durerile poartă un caracter diferit, variind de la dureri surde neînsemnate până la dureri violente, greu de tolerat. Durerile se localizează în epigastriu, mai frecvent cu iradierea retrosternală. Este tipică continuarea ascendentă a durerilor de-a lungul traiectului esofagului.

Deseori durerile se accentuează după consumul alimentelor și apei, în clinostatism, în poziția de flexie a corpului (simptomul șiretului). Patogenia durerii poate fi explicată prin prezența esofagitei de reflux, compresia parțială a regiunii proximale a stomacului în HED, tracțiunea filetelor vagale, direcționate spre plexul solar în urma deplasării unei părți a stomacului în cavitate toracică, contracțiilor spastice esofagiene.

În afara de aceasta durerile pot fi condiționate de prezența patologiei asociate. Un factor de prognostic nefavorabil este dispariția treptată a pirozisului cu instalarea disfagiei. Acest fenomen poate fi condiționat de dezvoltarea stricturii peptice a esofagului sau cancerului în urma esofagitei de reflux.

Eructația și regurgitația.

Eructațiile aeriene sau cu conținut gastric acid pot fi primul simptom al maladiei declanșate. Apărute spontan, sporadic pot evalua progresiv devenind permanente și chinuitoare pe tot parcursul zilei, aducându-i pacientului disconfort psihologic ce adeseori ridică problemele integrării profesionale, sociale sau chiar familiale.

Regurgitația, disfagia sau odinofagia sunt simptome rar întâlnite în fazele incipiente ale maladiei, de cele mai multe ori în asociere cu durerea retrosternală prezintă clinic o formă avansată sau complicată a BRGE.

Manifestările pulmonare prezintă masca cea mai frecventă a BRGE. La mulți bolnavi se dezvoltă pneumonia prin aspirație sau astmul bronșic, iar refluxul aparent, mai ales nocturn este „trigger”-ul accesului de astm bronșic. Osler (1892) pentru prima dată a explicat apariția asfixiei prin aspirația conținutului gastric în căile aeriene. Actualmente este utilizat termenul de astm

bronșic, indus de refluxul gastroesofagian.

În aceste condiții se dezvoltă un cerc vicios. Refluxul gastroesofagian provoacă dezvoltarea inflamației traheobronșice și bronhospasmului, iar medicamentele, utilizate în tratamentul astmului bronșic generează progresia refluxului gastroesofagian (RGE). Conform datelor lui Starostin (1998) aproximativ la 75% din pacienții cu bronșită cronică tusea permanentă seacă, chinuitoare se asociază cu reflux gastroesofagian.

Este bine cunoscut sindromul Mendelson (pneumoniile repetate, ce apar în urma aspirației conținutului gastric, evoluția cărora poate fi complicată cu dezvoltarea atelectaziilor și a abcesului pulmonar). În cazul unui reflux înalt refluat poate inunda laringe cu dezvoltarea simptomelor otorinolaringologice.

La o parte din pacienți cu BRGE apar dureri retrosternale ce pot fi confundate cu sindrom algic în patologie coronariană (non-cardiac chest pain). Durerile retrosternale la bolnavii cu BRGE nu sunt provocate de efort fizic, sau emoții spre deosebire de durerile coronariene.

Sindromul stomatologic se manifestă prin afectarea dinților în urma destrucției smalțului dentar cu conținut gastric refluat.

Sindrom anemic apare din cauza hemoragiilor cronice din eroziunile mucoasei sau ulcerării esofagiene. Cel mai des se dezvoltă anemia feriprivă hipocromă.

Complicațiile BRGE

1. Strictura peptică a esofagului (7-23%)
2. Ulcer peptic esofagian (5%)
3. Hemoragiile digestive superioare din ulcere sau eroziuni (2%)
4. Esofagul Barrett (8-20%)

2.4 Clasificarea Bolii de reflux gastroesofagian. Refluxul non-acid

În literatură de specialitate există mai multe clasificări ale BRGE:

Gavriliu,1978 [33]:

1. Stadiul I: esofagită peptică „blândă”; pirozis sau dureri retrosternale la intervale rare. Beneficiază de tratament medical.

2. Stadiul II: esofagită peptică medie pirozis sau dureri retrosternale cu iradiere în regiunea cervicală cu frecvența mai mare. Tratament medical îndelungat până la 6 luni sau tratament chirurgical.

3. Stadiul III: esofagită peptică severă; dureri continue, refractare la tratament medical, disfagie, anemie, pierderi ponderale. Este indicat tratamentul chirurgical.

Belsey, 1967 [108]:

- Stadiul I: eritem difuz al mucoasei esofagului inferior, reversibil la tratament medical;
- Stadiul II: la eritem se adaugă ulcerările superficiale ale mucoasei, inflamația submucoasei, fibroză incipientă peretelui esofagian. Apare necesitatea tratamentului chirurgical;
- Stadiul III: la ulcerări se adaugă fibroză progresivă;
- Stadiul IV: stenoză fibroasă a lumenului esofagului cu scurtarea lui.

Demling, (1982)

- E0 - esofag normal;
- E1 - zone congestive în esofagul distal;
- E3 - benzi congestive și eroziuni superficiale;
- E4 - deformări moderate, locale, ulcer;
- E5 - stenoză esofagiană.

Savary-Miller, 1978

- Gr. 0 – tabloul endoscopic negativ (fără esofagită)
- Gr. 1 – unice eroziuni non-confluente sau eritem al porțiunii distale a esofagului
- Gr. 2 – eroziunile confluențe, care, însă, nu cuprind toată suprafața mucoasei
- Gr. 3 – afectarea ulceroasă în focare confluențe, care acoperă mucoasa treimii inferioare a esofagului.

- Gr.4- ulcer cronic peptic al esofagului, strictura peptică, esofagul Barrett.

MUSE (M = metaplazia; U = ulcer; S = strictura; E = eroziuni), 1991

Tabelul 1. Clasificarea BRGE după sistemul MUSE [6]

Stadiu	Metaplazie	Ulcer	Stenoză	Eroziune
0	M0=fără	U0=fără	S0=fără	E0=fără
1 (ușor)	M1=o flamă de EB	U1=ulcer de tranziție	S1=stenoză >0,9 cm	E1= eroziuni pe un pliu
2 (moderat)	M2=mai mult de 2 flame de EB	U2=ulcer Barrett	S2=stenoză <0,9 cm	E2=eroziuni pe cel puțin 2 pliuri
3 (sever)	M3=metaplazie circulară	U3=ulcer mixt	S3=stenoză + scurtarea esofagului	E3=eroziuni circumferențiale

În anul 1997 la a 6 Conferința Mondială de Gastroenterologie (Los Angeles) a fost propusă o clasificare nouă, bazată pe gradul de răspândire a afectării mucoasei și nu pe criteriul de manifestare a patologiei.

După **clasificarea din Los Angeles** entitățile patologice din gr. 4 (clasificarea Savary-Miller) pot fi prezente în orice grad de afectare a mucoasei esofagiene sau chiar în mucoasa normală.

A) Dimensiunile porțiunii afectate a mucoasei nu depășesc 5 mm.

B) Cel puțin un focar pe mucoasă depășește 5 mm. Afectarea este limitată de un pliu al mucoasei. Porțiunile afectate nu se contopesc.

C) Sectoarele afectate ale mucoasei confluează între 2 sau mai multe pliuri. Este afectat mai puțin de 75% din circumferința esofagului.

D) Este afectat mai mult de 75% din circumferința esofagului.

Refluxul non-acid. Mai multe opinii întâlnim astăzi în literatură de specialitate referitoare la caracterul și calitatea refluatului în BRGE și în special a rolului refluxului non-acid în patogeneză BRGE. Majoritatea studiilor se axează în acest sens pe efectele și proprietățile refluxului duodeno-gastro-esofagian, pe rolul acestuia în argumentarea leziunilor esofagiene, în complicarea BRGE și în rezistența la tratamentul medical.

Prin reflux duodeno-gastro-esofagian se înțelege refluarea conținutului duodenal în stomac și apoi în esofag, incluzând acizi biliari și secreții pancreatice; acesta apare și la subiecții sănătoși, în particular postprandial sau în timpul nopții.

În trecut a fost numit reflux „alcalin” sau „biliar”, ambii termeni fiind improprie deoarece, pe de o parte refluxul duodenal poate avea un pH neutru sau chiar acid, iar pe de altă parte, conține nu numai acizi biliari, dar și tripsină, lizolecitină sau alți compuși pancreatici.

Refluxul bilei în esofag s-a dovedit a fi implicat în generarea de simptome (pirozis), în asociere cu refluxul acid, acuzele fiind mai severe decât în cazul refluxului acid izolat. În plus, prezența refluatului biliar s-a asociat cu prezența esofagitei [71]. Se pare că „toxicitatea” compușilor biliari este variabilă, depinzând de concentrația lor și de pH-ul mediului ambiant. Mecanismele propuse pentru a explica aceste leziuni sunt reprezentate de creșterea permeabilității mucoasei esofagiene pentru ionii H^+ iar la concentrații mari, ruperea joncțiunilor intercelulare [22, 66].

Tripsina poate produce leziuni esofagiene la un $pH < 7$ [116]. Acidul gastric pare a produce singur leziuni nesemnificative, pe când, în prezența acizilor biliari sau a pepsinei, leziunile sunt severe.

Prin dezvoltarea în ultimii ani a tehnicilor de evidențiere și măsurare a refluatului duodeno-gastric s-a reușit studierea acestuia, în sensul stabilirii compoziției și atribuirii unui rol în patogeneza BRGE, însă lucrurile sunt departe de a fi clare. Refluxul non-acid poate fi studiat cu ajutorul scintigrafiei cu Tc 99, al endoscopiei (cu evidențierea refluxului biliar în esofag), testului Bilitec 2000 (un sistem spectrofotometric ce măsoară concentrație de bilirubină din esofag independent de pH) și, mai recent prin impedansmetrie esofagiană. Acestea nu sunt teste de rutină și se folosesc la ora actuală doar în cercetare.

Concluziile unor autori vin în susținerea ipotezei precum că refluxul non-acid nu poate genera desinestătător leziuni ale mucoasei esofagiene, ci doar sporesc efectele lezionale ale refluxului acid [71].

Conform altor studii totuși cei mai toxici compuși ai refluxului non-acid par a fi acizii biliari conjugați, care acționează sinergic cu acidul clorhidric. A fost demonstrat de asemenea, că acizii biliari neconjugați și tripsina la pH neutru pot produce leziuni ale mucoasei esofagiene. Inhibitorii pompei de protoni acționează pe ambele verigi (reflux acid / non-acid), fiind la fel de eficient [62].

2.5 Boala de reflux non-erozivă (BRNE)

Pacienții cu semne clinice clasice de BRGE dar cu mucoasă esofagiană intactă au fost apreciați ca pacienți cu formă endoscopic negativă a BRGE sau BRNE [43].

Aceiași autori în 2005 prezintă și repartitia generală a pacienților cu reflux gastroesofagian dar și locul BRNE în structura generală a refluxului [44]. Figura 14.

Odată ce refluxul gastroesofagian este un eveniment fiziologic, modificările histologice minore trebuie interpretate ca o zona normală a spectrului histologiei esofagiene, în special la nivelul esofagului distal. Este binecunoscut faptul că *simptomatologia refluxului nu se corelează cu modificările histologice ale mucoasei esofagiene*. După ce Ismail-Beigi a arătat că hiperplazia stratului bazal și elongația papilară reprezintă un indicator histologic al refluxului, Weinstein observă că aceste modificări sunt prezente la 57% din voluntarii asimptomatici, pe biopsii prelevate din zona distală a esofagului inferior (ultimii 2,5 cm) și la 19% din biopsiile prelevate deasupra acestui nivel [123].

Totuși cele mai frecvente modificări histologice ale mucoasei esofagiene în esofagită de reflux non-erozivă sunt următoarele:

- hiperplazia zonei bazale (>15%), cu prezența de mitoze frecvente, nuclei de talie mare și spongioză;

- elongația papilelor (75%);
- dilatație marcată a capilarelor și venulelor papilare;
- infiltrarea epiteliului cu celule inflamatorii (limfocite, neutrofile, eozinofile).

Nici una dintre leziunile enumerate mai sus nu reprezintă un criteriu absolut pentru prezența esofagitei de reflux, dar ele sunt înalt sugestive pentru evocarea și stabilirea acestui diagnostic [48].

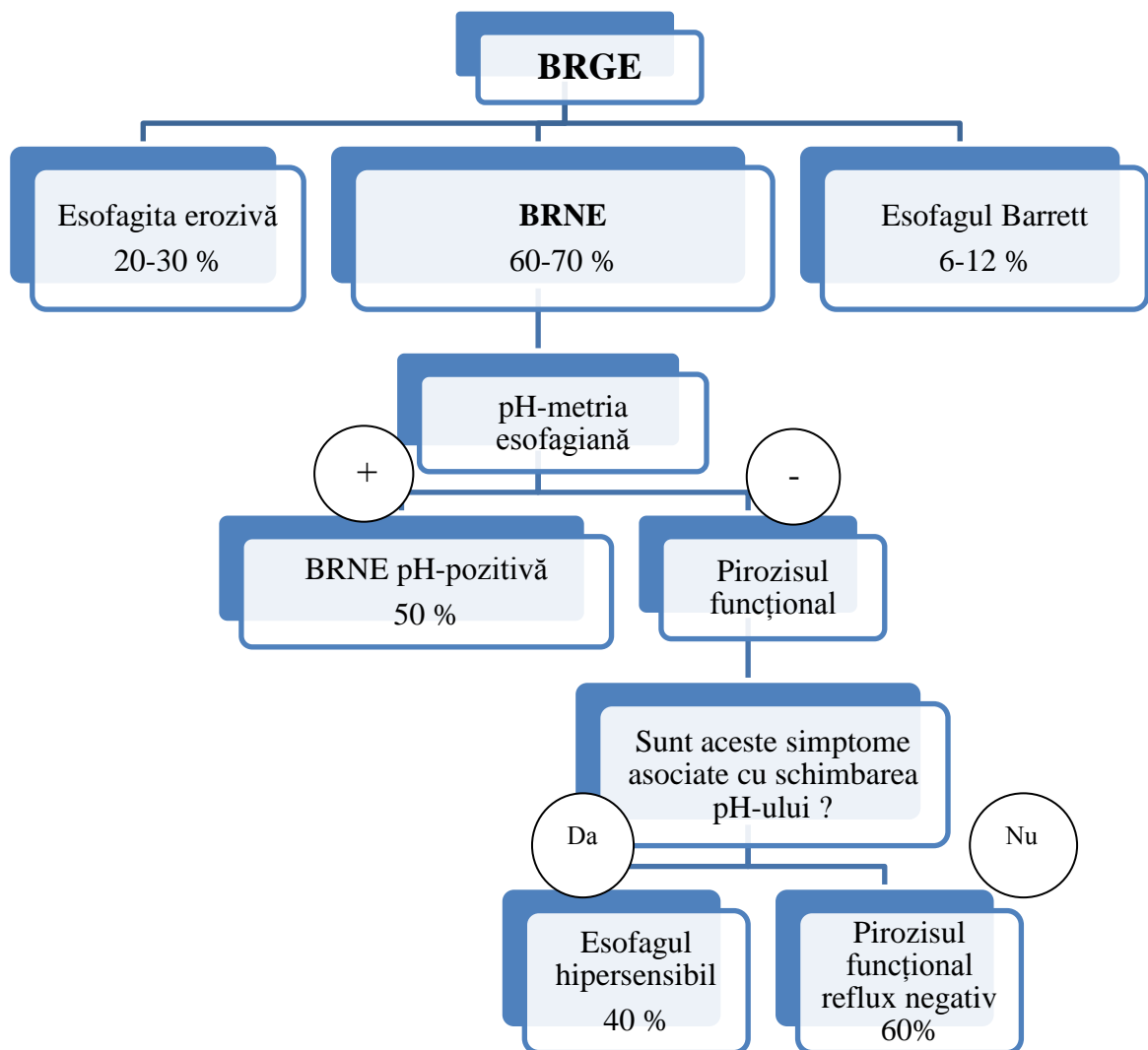


Figura 14. Boala de reflux non-eroziv în structura generală a BRGE.

Stratul bazal, germinativ, ocupă 10-15% din grosimea epiteliului esofagian. Refluxul acid recurent și iritația chimică a mucoasei, asociate cu descuamarea accelerată a celulelor epiteliale din straturile superficiale și proliferarea crescută a celulelor bazale determină hiperplazia zonei bazale și

elongația papilelor. Elongația papilelor nu reprezintă un element constant, dar are o valoare diagnostică importantă atunci când se asociază cu hiperplazia stratului bazal. S-a sugerat că elongația papilară (>50%) evidentă pe cel puțin două fragmente biopsice este semnificativă pentru diagnostic. Colorația PAS este utilă în aprecierea acestor modificări, ea accentuând membrana bazală și epiteliul superficial glicogenat.

Distensia celulelor epiteliale cu imagine histologică de celule balonizate este considerată un alt semn de esofagită de reflux, probabil nespecific [64].

Ectazia capilară și venulară papilară reprezintă o modificare histologică precoce, înalt sugestivă dar nespecifică în esofagită de reflux, ea fiind prezentă și în alte forme de esofagită. Se pot observa și hematii extravazate, capilare „intraepiteliale”, aspecte de marginație și diapedeză granulocitară [51].

Limfocitele - CD3/CD8 pozitive - și plasmocitele sunt prezente, în număr redus, în mod normal în epiteliul esofagian (zonă suprabazală) și în lamina propria, astfel încât prezența lor nu constituie un element de diagnostic al esofagitei de reflux. Numărul de limfocite apare crescut la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian, cele mai multe cu fenotip de tip citotoxic. Alături de limfocite crește și numărul de celule Langerhans CD1a și CD6 pozitive [50,99].

Frecvent se observă nuclei celulari intraepiteliali, alții decât nucleii celulelor epiteliale. La colorație uzuală hematoxilină-eozină acești nuclei apar de talie mică, au forma variabilă „squiggle cells”, fiind deformați în pasajul între celulele epiteliale. Majoritatea acestor nuclei sunt limfocite intraepiteliale, dar este posibil că unii să reprezinte neutrofile sau eozinofile degranulate.

Neutrofilele sunt prezente intraepitelial și/sau subepitelial în 18%-25% din biopsiile esofagiene la pacienții cu simptome sugestive de reflux gastroesofagian. Dacă biopsiile includ și lamina propria, neutrofilele sunt prezente pe mai mult de 50% din fragmentele care prezintă hiperplazie de

celule bazale. Ele sunt un indicator al severității inflamației, dar nu sunt specifice pentru esofagită de reflux [126].

Prezența de eozinofile intraepiteliale sau în lamina propria este înalt sugestivă pentru diagnostic, dar nu se corelează cu severitatea afecțiunii. Eozinofilele pot fi identificate mai ușor folosind colorația Chromotop 2R, acestea colorându-se roșu intens, iar epiteliul esofagian albastrui-palid [15].

Studii recente sugerează că lărgirea spațiilor intercelulare dintre celulele scuamoase pot reprezenta un criteriu de diagnostic al esofagitei de reflux. Acest aspect, descris inițial electronomicroscopic, poate fi observat și la microscopul optic [15].

Alte studii recente sugerează că refluxul gastroesofagian poate determina inflamația mucoasei gastrice cardiale (cardită). Studii necroptice efectuate pe joncțiunea gastroesofagiană au furnizat rezultate contradictorii: pentru unii autori simplă prezența a mucoasei gastrice de tip cardinal este considerată un semn de reflux gastroesofagian, în timp ce alți autori consideră că mucoasa cardinală apare, totuși, ca o structură histologică normală [26,72].

2.6 Evoluția bolii de reflux către esofagul barrett – adenocarcinom (histogeneză)

Esofagul Barrett este cel mai important factor de risc pentru apariția adenocarcinomului de joncțiune esogastrică. Epiteliul Barrett apare ca urmare a refluxului gastro-esofagian cronic și se caracterizează prin înlocuirea epiteliului esofagian scuamos normal cu un epitelium columnar specializat; debutează la nivelul zonei de tranziție și se extinde proximal, în apariția sa fiind implicați clearance-ul esofagian scăzut și natura mixtă a refluxatului.

În 1970, Bremner a arătat pe un studiu experimental că excizia mucoasei esofagiene și crearea unei hernii hiatale urmată de hiperaciditate histamin-indusă are ca rezultat apariția esofagului Barrett, iar excizia simplă a mucoasei conduce la reepitelizare scuamoasă. Asocierea RGE cu esofagul Barrett constituie o probă indirectă de relație cauză-efect. Severitatea leziunii depinde de compoziția refluxatului și durata expunerii. Riscul de apariție al

esofagului Barrett crește de 3 ori la cei cu simptome vechi de 1-5 ani și de 6,4 ori la cei cu simptomatologie mai veche de 10 ani, față de pacienții cu simptome ale bolii de reflux de până la un an.

La pacienții cu esofag Barrett s-au evidențiat cantități mari de acizi biliari în refluxat, mai frecvent la cei cu ulcere și stricturi pe esofag Barrett. Alte studii nu susțin rolul refluxului alcalin în apariția esofagitei peptice și se consideră că agresivitatea crescută a materialului refluxat este datorată conținutului acid și prezenței cantităților crescute de conținut duodenal și mai ales a acizilor biliari.

În prezent este acceptat faptul că în patogenia esofagului Barrett sunt implicate atât refluxul acid cât și cel biliar. Riscul de metaplazie intestinală la pacienții cu reflux gastroesofagian este între 2 și 11%. La pacienții cu esofag Barrett expunerea la acid și bilirubină este semnificativ mai mare comparativ cu cei cu BRGE fără esofag Barrett.

Apariția adenocarcinomului este strâns legată de vechimea simptomelor bolii de reflux. Riscul de apariție al cancerului este de 7,7 ori mai mare la pacienți cu simptomatologie de reflux, crescând cu severitatea, frecvența și vechimea simptomelor de reflux. Displazia depistată la nivelul biopsiilor endoscopice este principalul factor de predicție al potențialului malign în esofagul Barrett, gradul displaziei fiind corelat cu riscul de apariție al cancerului, cel mai mare risc îl are displazia high-grade.

Progresia metaplaziei intestinale spre displazie și adenocarcinom nu este întodeauna gradată sau inexorabilă. Uneori progresia poate fi de la metaplazie intestinală nondisplazică direct la displazie high-grade sau adenocarcinom, fără detectarea fazei de displazie low-grade.

Totuși este dificil de apreciat care este regresia reală a bolii, pentru că urmărirea evoluției bolii este compromisă de tehnica de biopsiere endoscopică randomizată.

Histogeneza în BRGE și EB

Inflamația cronică constituie substratul apariției metaplaziei intestinale,

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

Persistența agresiunii și a inflamației cronice transformă epiteliul 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 epiteliu columnar mucinos de tip gastric. Modificările metaplazice ale epitelului esofagian sunt determinate de acțiunea conținutului gastroduodenal refluxat.

Acesta poate influența degenerarea celulelor epiteliale:

1. *direct*, prin modificări genetice care favorizează displazia sau malignizarea;
2. *indirect*, prin inducerea unei inflamații mucosale care sporește rata de înlocuire celulară și riscul de alterare genetică;
3. printr-o înbinare a celor 2 mecanisme [91].

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 precursora 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. Figura 15 reprezintă evoluția modificărilor histopatologice ale metaplaziei de tip Barrett.

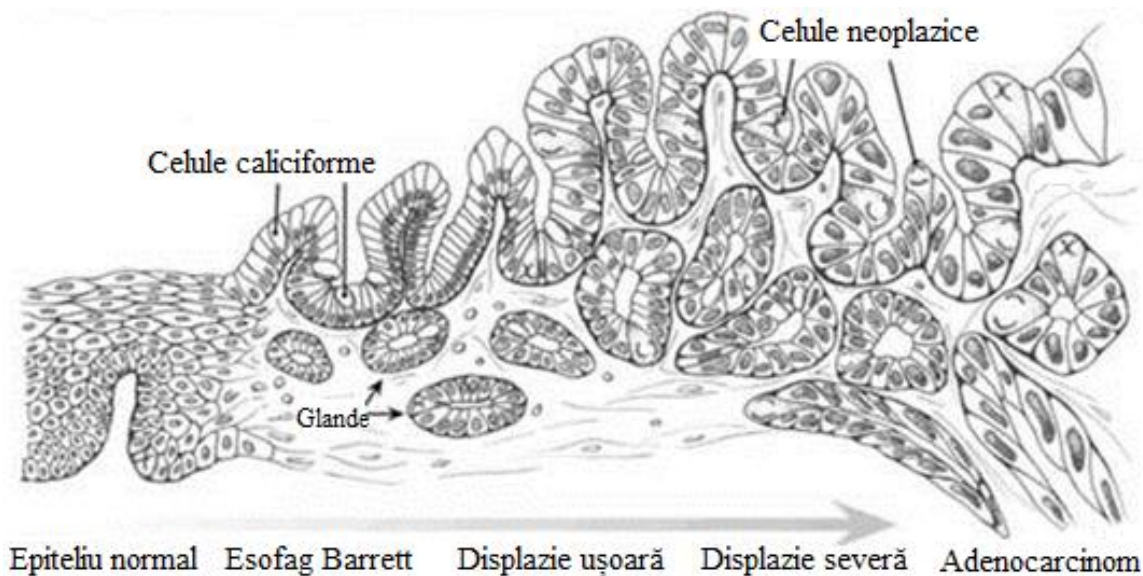


Figura15. Schema conceptuală de evoluție BRGE –EB-LGD-HGD-AC.

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

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 epitelium 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 epitelium 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” [33].

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

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 pricipalul 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 ulcerule esofagiene benigne și de toate tipurile histologice de carcinoame ce apar la nivelul esofagului inferior și pe partea (1/3) proximală a stomacului [58].

Esofagul Barrett este un model perfect de evoluție a unei leziuni premaligne 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 [60].

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 Hameeteman 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 [60].

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 [23].

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 [33].

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 [33].

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.

CAPITOLUL III. ESOFAGUL BARRETT

3.1 Definiția și clasificarea esofagului Barrett

Esofagului Barrett definește situația patologică, de regulă o condiție dobândită, în care epiteliului 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 referitor la EB sunt: dacă prezența celulelor caliciforme (goblet cells) la nivelul joncțiunii esogastrice reprezintă cel mai precoce semn pentru identificarea EB și care este ligatura 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 esofagului Barrett reprezintă *înlocuirea epiteliului esofagian pe orice lungime care poate fi recunoscută prin endoscopie și demonstrarea metaplaziei de tip intestinal, prin examen histopatologic* [26]. Această definiție subliniază 2 aspecte, și anume: un aspect fiziopatologic, reprezentat de determinismul refluxului gastroesofagian sever și persistent, acid sau mixt, și un aspect morfopatologic, 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 flacără, ale epiteliului de metaplazie.

Diagnosticul este confirmat histopatologic, prin demonstrarea existenței unuia sau mai multora dintre cele 3 tipuri de epitelii: epitelii de tip fundic, cu celule secretoare de mucus, celule parietale și oxintice; epitelii de tip joncțional de aspect foveolar și cu celule secretoare de mucus; epitelii de tip intestinal de aspect viliform cu celule secretoare de mucus și celule caliciforme (goblet cells) [95,96]. Prezența acestor celule face diferența între epiteliul 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 epiteliul 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 a mucoasei de tip cilindric este acceptată ca limită a normalului.

Ulterior, au fost observate celule caliciforme la nivelul segmentului de epitelii 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 epitelii 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: epitelii cilindric cu metaplazie intestinală și epitelii 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 [33]. 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 supuși endoscopiei cu biopsie.

EB este considerat ca fiind o leziune precursoră adenocarcinomului esofagian [17,24]. În mod tradițional, EB este definit ca metaplazie gastrică a epiteliului 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.

Clasificarea EB.

În conformitate cu aspectul histopatologic al epiteliului metaplaziat ce acoperă esofagul abdominal se disting trei tipuri de esofag Barrett :

- **metaplazia epiteliului joncțional** asemănător celui ce căptușește cardia;
- **metaplazia epiteliu fundic** asemănător celui corporeal și fundic;
- **metaplazia epiteliu intestinal columnar** specializat asemănător epiteliului intestinal - cel mai frecvent tip și cel mai supus degenerării maligne.

Prima descriere a acestor trei forme ale epiteliului columnar întâlnite în EB aparține lui Pauli A., Trier SJ et al. (1976) [96].

Astfel *epiteliu de tip joncțional* este asemănător celui din mucoasa cardială, dar cu mai multe dezorganizări glandulare, edem și inflamație cronică. Cu multiple celule mucoase columnare PAS-pozitive sau alcian-blue pozitive fără celulele caliciforme, acest tip de mucoasa poate fi găsită însoțind epiteliul specializat. Medicul histomorfolog poate confunda ușor diagnosticul dacă endoscopistul nu va indica cu precizie locul corect de biopsiere, deoarece mucoasa cardială poate fi prezentă pe ultimii 1-2 cm ai esofagului distal.

Mai frecvent întâlnit în practica pediatrică, *epiteiiu de tip fundic*, se aseamănă cu mucoasa fundică, dar are un număr mare de distorsiuni glandulare. De cele mai multe ori apare cu celule mucoase numeroase, și cu glande ce conțin celule parietale și principale, dar mai rar celule neuroendocrine. Prezența glandelor esofagiene submucoase sau a ductelor cu

deschidere endoluminală pot diagnostica esofagul Barrett chiar în absența metaplaziei intestinale.

Metaplazia intestinală poate să fie prezentă atât în stomac cât și la nivelul esofagului. Mecanismul și etiologia metaplaziei intestinale sunt diferite pentru cele două organe, dar ambele sunt definite morfologic prin același criteriu: prezența celulelor caliciforme. Putem identifica aceste celule în trei variante:

- *celule caliciforme clare și de necontestat, prezente, fie singure, fie amestecate cu celule pseudogoblet;*
- *există îndoieli cu privire la prezența celulelor caliciforme, din cauza dificultății de a le diferenția de celulele pseudogoblet;*
- *nu există cu siguranță celule caliciforme.*

Unii autori disting două forme ale metaplaziei de tip intestinal (Chandrasoma) [25].

Astfel *metaplazia intestinală incompletă* se referă la un tip distinctiv, specializat. *Metaplazia intestinală completă*, însoțită de celule Paneth și celule de tipul enterocitelor, reprezintă o combinație neobișnuită pentru esofagul Barrett. Metaplazia intestinală este caracterizată din punct de vedere microscopic, de prezența unor celule, foarte bine conturate, în formă de pocal (Goblet cells) plasate în epitelul superficial sau în regiunea foveolară (Fig.16). Aceste celule prezintă niște vacuole mari, rotunde (gata să se spargă) umplute cu mucină acidă.

Epiteliu de tip intestinal specializat caracteristic doar pentru adult cu suprafața plată sau viloasă. Celulele caliciforme conțin acid sialic și sialomucină și o cantitate mai mică de sulfat-mucină și se colorează cu alcalin-blue la un pH 2,5. Celulele mucoase columnare dintre ele pot semăna fie cu celulele foveolare gastrice, fie cu celulele intestinului subțire. Celulele caliciforme nu caracterizează mucoasa cardială sau fundică; prezența lor oriunde în esofagul

tubular este anormala și constituie elementul diagnostic pentru esofagul Barrett. Acest epiteliu specializat este asociat cu un risc crescut de adenocarcinom mai ales la pacienții cu segment scurt de esofag Barrett.



Figura16. Tabloul microscopic - metaplazia intestinală cu celule caliciforme (săgeți).

Deși există o distribuție zonară a acestor tipuri de epitelii cu tipul columnar specializat cel mai proximal, cel fundic cel mai distal, iar cel cardiac între ele, frecvent apare o distribuție de tip mozaic.

De asemenea, este recunoscut faptul că zona de EB, poate să apară sub *forma de insule de metaplazie intestinală - EB insular*, ceea ce se întâmplă mult mai rar. Mai frecvent răspândirea epiteliului metaplazic în esofagul inferior este- *difuză* regulată, sub forma unor prelungiri digitiforme sau unor extensii în limbi de flăcări și rareori insule de epitelium columnar pot exista în epiteliul scuamos - EB insular.

Epiteliul columnar are un aspect plat sau catifelat, fin granular ori viliform asemănător unei gastrite atrofice, lăsând să se vadă vasele prin transparență. Din ce în ce mai mulți autori admit că EB ar trebui definit ca metaplazie intestinală a epiteliului 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 3,0 cm, afecțiunea este *Esofag Barrett cu segment scurt (EBSS)* (fig.17,18).

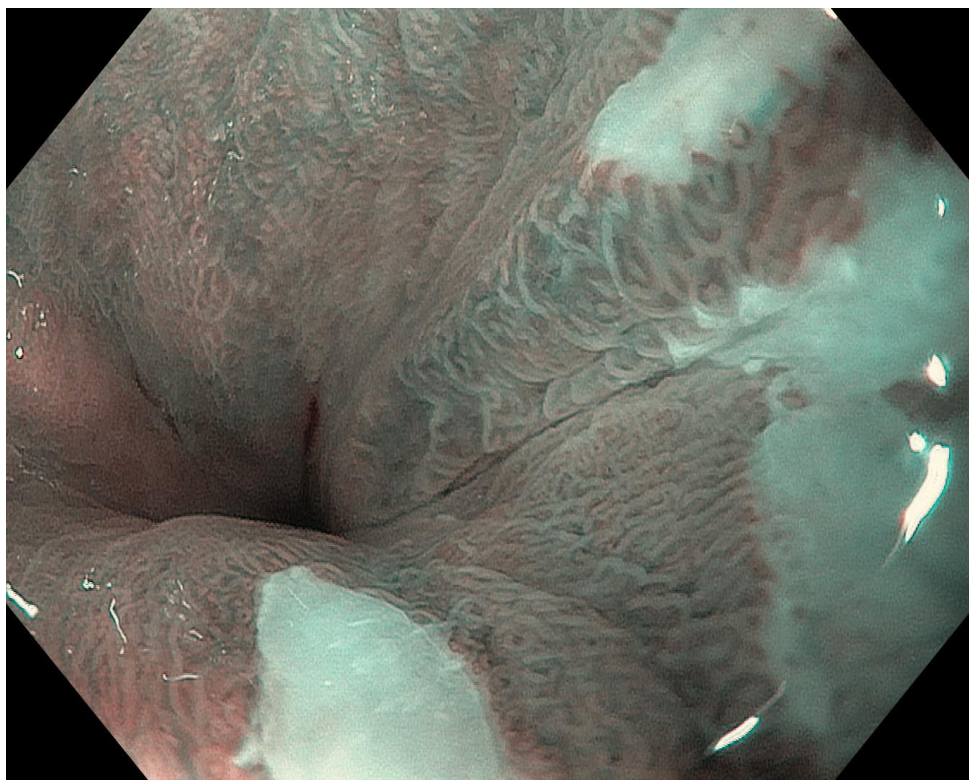


Figura17. Endoscopic – EB cu segment lung

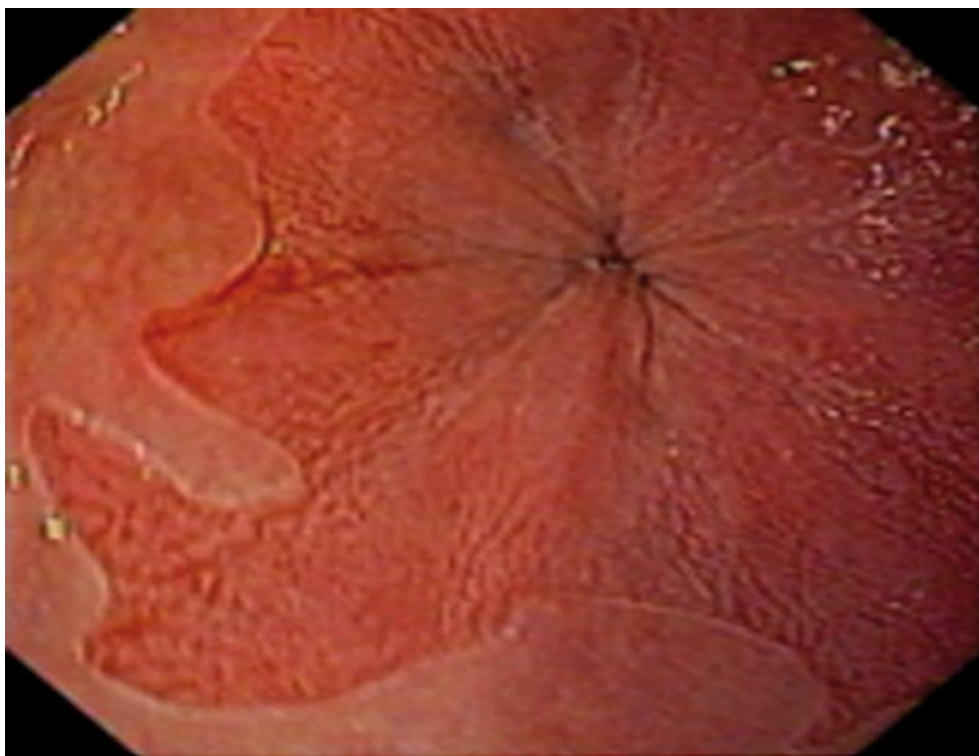


Figura18. Endoscopic –EB cu segment scurt.

Clasificarea de la Praga (2004) a EB.

Un consens general în ceea ce privește evaluarea endoscopică a lungimii segmentului de EB vizualizat s-a realizat prin introducerea criteriilor Praga C&M. Aceste criterii se referă la evaluarea circumferențiară (C) și la maximum de extindere al segmentului Barrett (M) vizualizat endoscopic ca și markeri endoscopici ai EB.

În această clasificare există doi parametri: Barrett-ul circumferențiar și Barrett-ul maxim exprimate în centimetri în raport la limita proximală a pliurilor fundice (fig.19) [104].

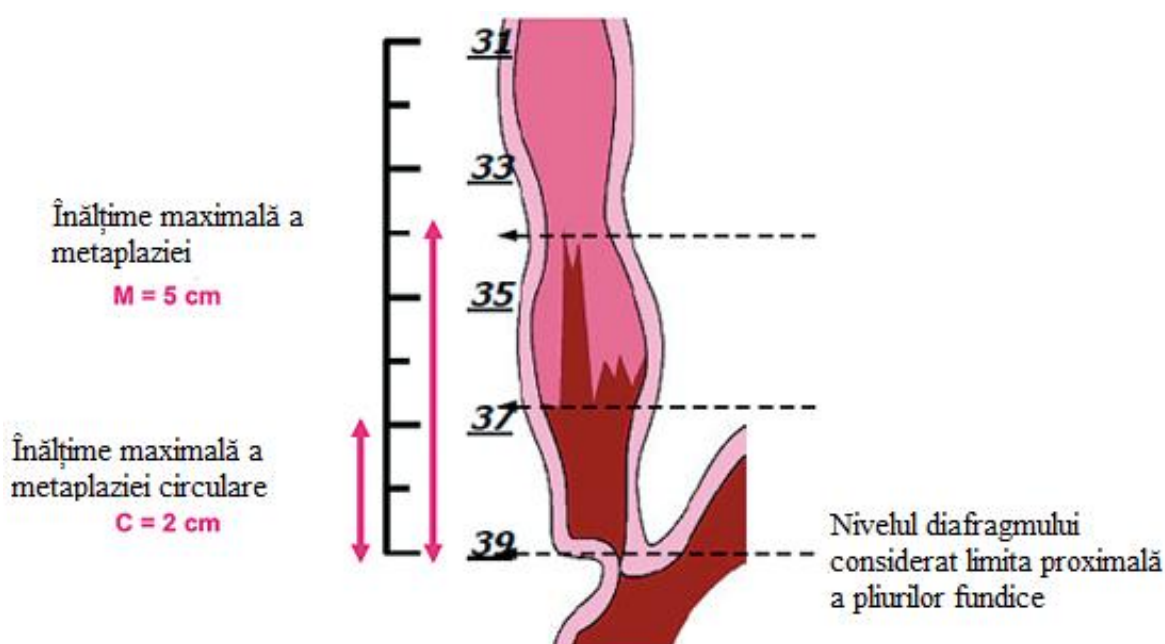


Figura 19. Barrett-ul circumferențial și Barrett-ul maxim exprimate în centimetri în raport la limita proximală a pliurilor fundice.

Criteriile care stau la baza acestei stratificări determină cu certitudine diferențierea clară a esofagului Barrett pe segment scurt de cel pe segment lung, dar și ceea ce este nu mai puțin important –criterii obiective la supravegherea pacienților în timp.

3.2 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 mulți 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 există 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 [2,17].

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 [33]. Această neconcordanță s-a explicat prin diferența dintre definițiile date Esofagului Barrett de către cele două spitale: primul nu specifica 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; $\frac{1}{2}$ 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 depistată 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 [25,33].

3.3 Scurt istoric asupra Esofagului Barrett

Prima descriere păstrată în istorie a ulcerului esofagian aparține lui Albert în 1833. Doar Tilestone în 1906 a descris caracteristicile clinico-patologice ale acestei entități, considerându-le drept mucoasa gastrică ectopică. Raportând mai multe cazuri de ulcerării ale esofagului distal, a atras atenția asupra ulcerelor peptice ale esofagului, susținând că ele simulează ulcerele gastrice cronice.



Figura 20. Dr Norman Barrett

O descriere mai detaliată a esofagului Barrett a fost prezentată în 1901 de către Ortmann. Iar în 1951, Norman Barrett (fig. 20) publică bine documentată o revistă a literaturii a acestei patologii, susținând că segmentul columnar este stomac situat anormal intratoracic prin esofag scurt congenital, negând ipoteza metaplaziei mucoasei esofagiene. Allison și Johnson în 1953 au documentat pozițiile relative ale JEG anatomice și scuamo-columnare, ceea ce confirmă existența esofagului cu epiteliu columnar. Ei au observat la unii pacienți glande mucoase sub epiteliu columnar și mici insule de epiteliu scuamos ce existau uneori incluse în epiteliu columnar.

Deși acești autori susțineau că cele mai multe aveau origine congenitală, totuși ei au sugerat că aceasta poate reprezenta varianta de evoluție a leziunilor produse de refluxul gastroesofagian. Anume acesta a făcut ca Normann Barrett să-și revadă conceptul asupra dezvoltării leziunilor deasupra JEG. În anul 1961, Hayard infirmă teoria congenitală, susținând că esofagul Barrett are drept cauză refluxul gastroesofagian prelungit, iar în 1963 Adler sugerează că pacienții cu esofag Barrett au un risc crescut pentru adenocarcinomul esofagian [33].

Naef și Savary în 1975, semnaleză importanța displaziei în apariția a 12 adenocarcinoame din 140 pacienți cu esofag Barrett [33].

Prima descriere de asocierea epiteliului columnar esofagian cu

adenocarcinomul a fost prezentată de către Morson și Belcher în 1952, iar Trier a descris în anul 1970 metaplazia intestinală și a punctat că această leziune caracteristică esofagului Barrett poate determina apariția adenocarcinomului. De la începutul anilor 1980 incidența adenocarcinomul esofagian a fost într-o continuă creștere, ce în mare măsură sa datorat diagnosticului endoscopic și morfologic.

3.4 Factorii de risc și evoluția Esofagului Barrett

Metaplazia gastrică esofagiană inferioară apare ca urmare a agresiunii cronice a refluxului gastroesofagian asupra mucoasei – boală 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-obezitate, 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 asocierie 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. Metamorfozarea în

adenocarcinom nu este inevitabilă: displazia de diferite grade poate să persiste ani de zile sau, 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 [17,33].

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.

CAPITOLUL IV. 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 [2]. 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 5 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 stenoză 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].

4.1 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 [13].

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. 21).

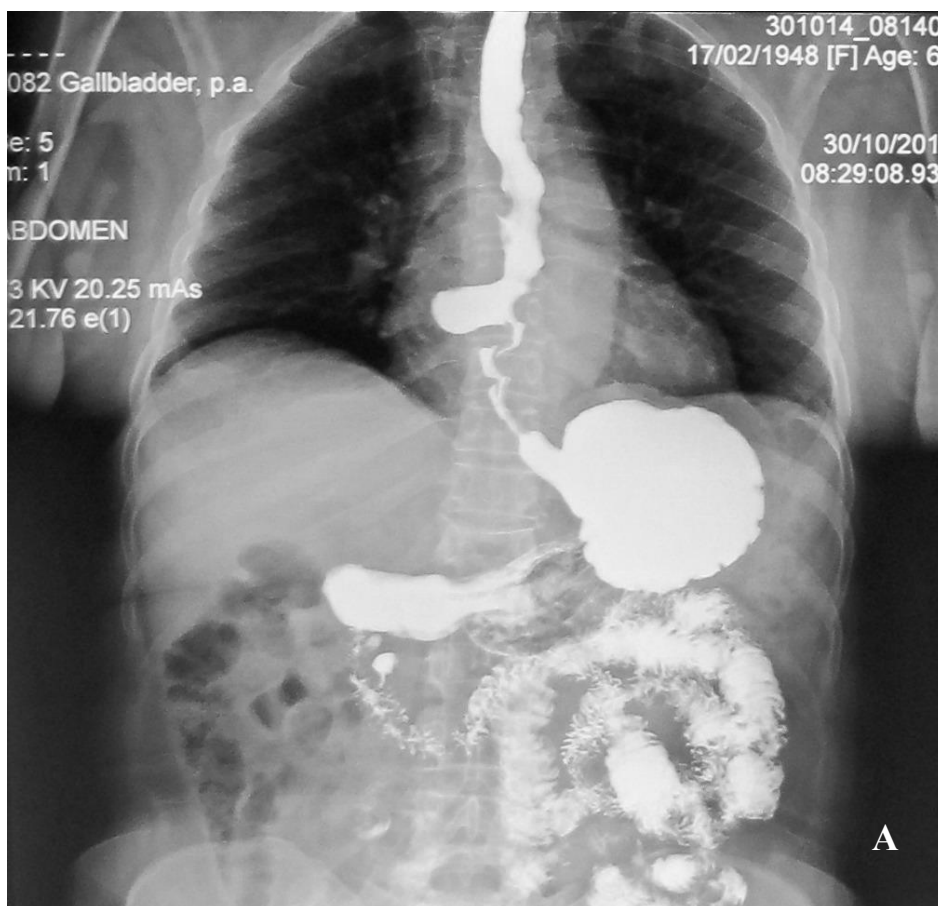




Figura 21A, B. Tabloul radiologic. A– hernie hiatală cu stenoza esofagului în 1/3 medie cu diverticul suprastenotic. B – esofag Barrett cu ulcer și stenoză a esofagului (imaginele din arhiva Dr-ului Elena Cepoida)

4.2 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.(Fig. 22).

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 epiteliului de metaplazie.

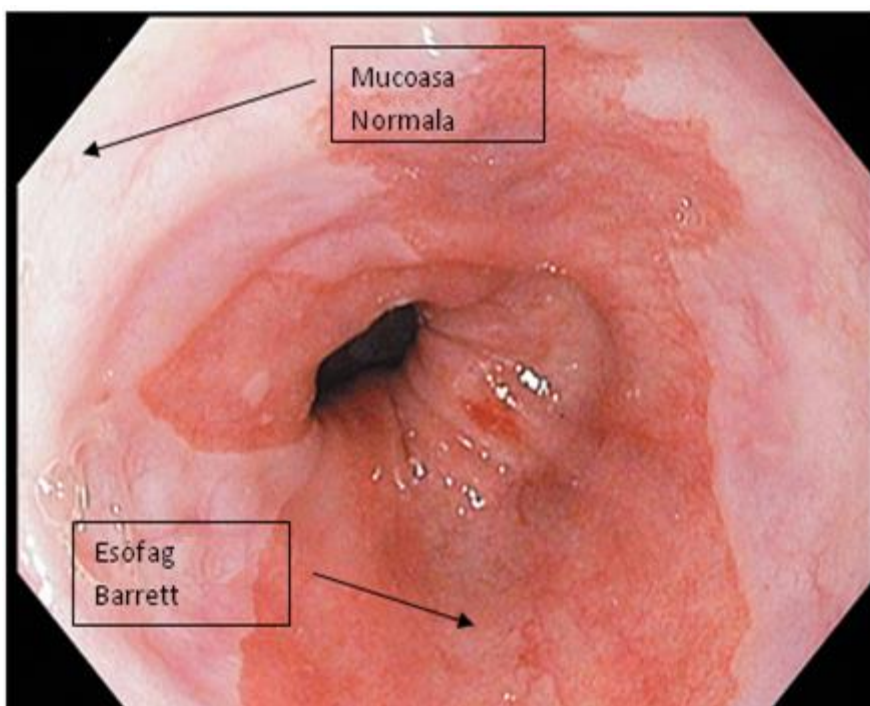


Figura 22. Esofag Barrett în aspect endoscopic

Din acest punct de vedere, există anumite dificultăți atunci, când se asociază hernia hiatală. Aspectul mucoasei este catifelat, de un roz aprins în „flacăără” sau roz somon, care contrastează cu mucoasa de culoare roz pal a esofagului normal tapetat cu epiteliu 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 atrofice asemănător gastritei atrofice, cu vase vizibile prin transparența. Uneori, mucoasa are un aspect fin nodular sau „mamelar” (Fig. 23 a, b).





Figura 23 a, b. Esofag Barrett: tabloul endoscopic

La pacienții cu segment de metaplazie 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]. Fig.24



Figura 24. Esofag Barrett: tabloul endoscopic (cromoendoscopie)

Un pas important în stabilirea diagnosticului EB este *prelevarea probelor de biopsie*. În cadrul edoscopiei 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.

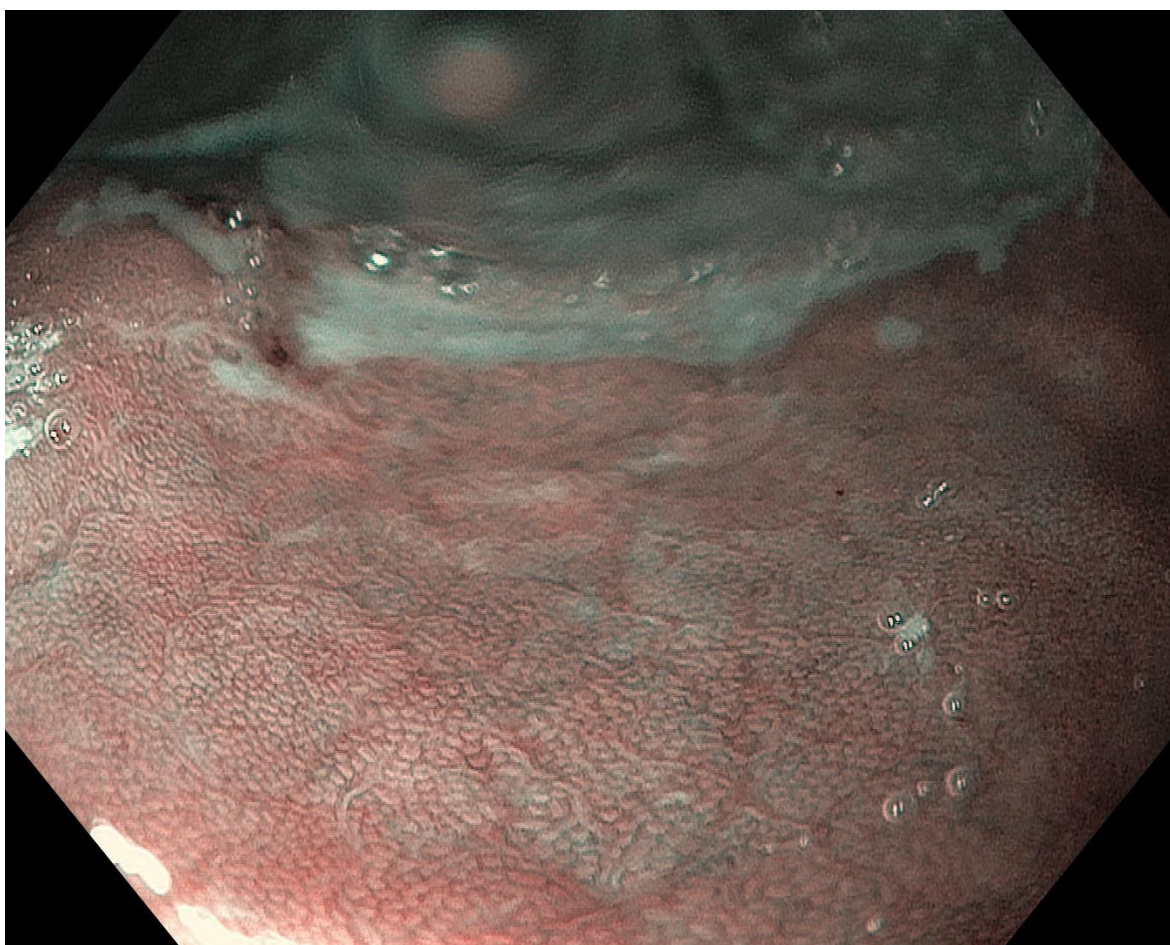
Dacă criteriile de diagnostic histopatologic sunt suficient de clare pentru detectarea neoplaziei, atunci displazia ușoară se poate ușor confunda cu modificările inflamatorii reactive cauzate de RGE. În acest caz, se recomandă tratarea puseului de acutizare și repetarea examenului endoscopic și a testelor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

Actualmente, se testează eficiența în depistarea și supravegherea Esofagului Barrett a unor noi tehnici imagistice, ca de exemplu *Endoscopie cu magnificație de înaltă rezoluție*, *Endoscopie cu autofluorescenta sau Endoscopie cu imagine in banda îngusta (NBI- narrow band imaging, Olympus, Japonia)*.

Apariția endoscoapelor cu rezoluție înaltă și cu distanța focală reglabilă a permis 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 (fig.25 a,b,c).



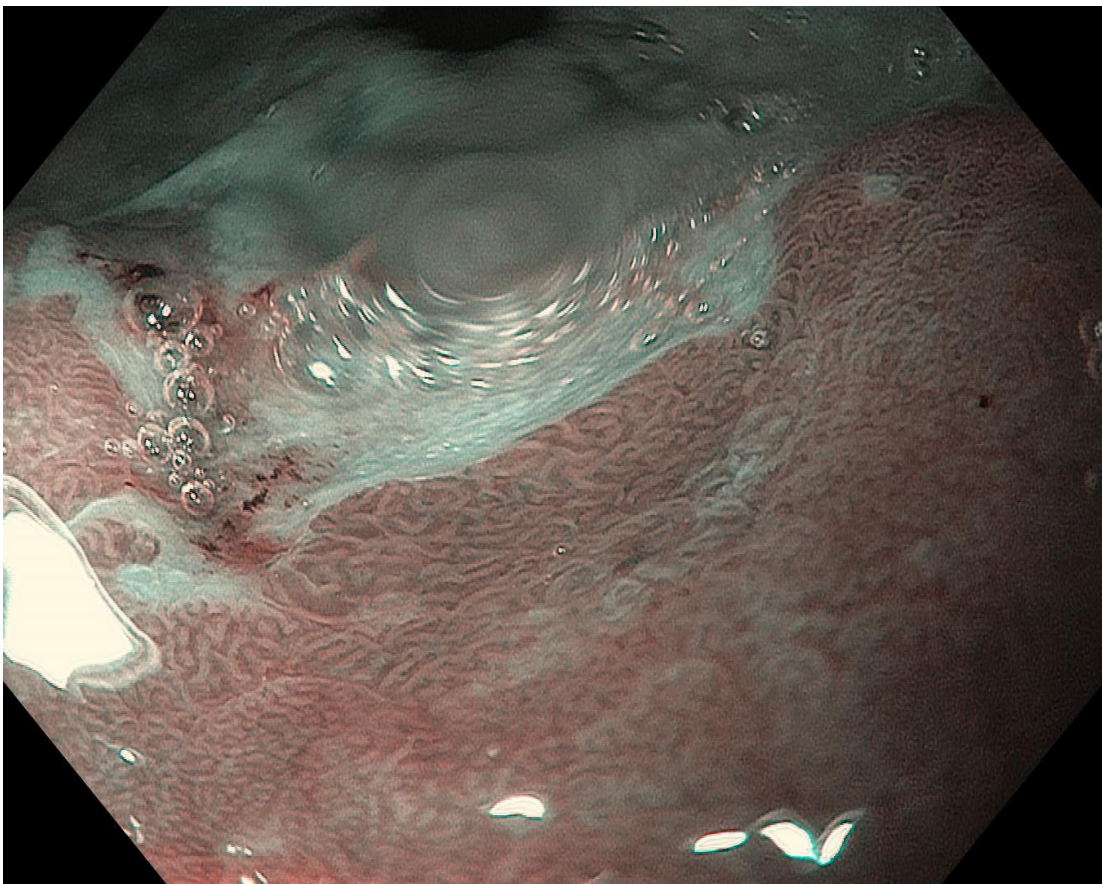
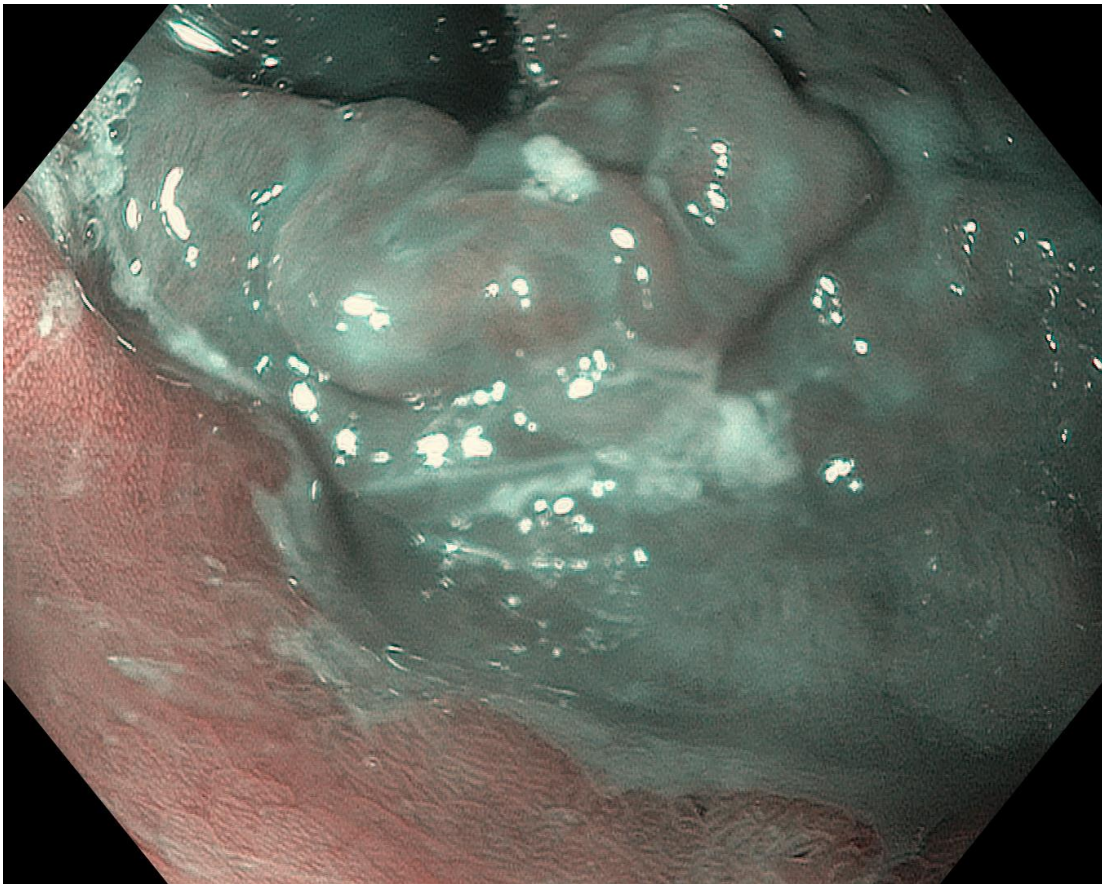


Figura 25 a,b,c. Endoscopie cu magnificație în regim NBI cu magnificație (Near Focus). (Imagini endoscopice oferite de Dr. V. Istrate)

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 in banda îngusta*, 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 metaplaziei 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, fiind reprezentate de: 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.

Endomicroscopia laser confocală este o metodă nouă de diagnostic histologic in vivo, în timp real, în cursul unei videoendoscopii „clasice”, „convenționale”, a leziunilor localizate sau difuze ce fac parte din afecțiunile tractului digestiv superior și inferior. Permite „prelevarea” de „biopsii optice”, numite și „biopsii virtuale” (înregistrarea imaginilor histopatologice este continuă până la o adâncime de 250 micrometri de la suprafața mucoasei, inclusiv structura laminei proprii) – datorită faptului că evidențiază, în timp real, în cursul unei videoendoscopii convenționale, arhitectura tisulară a diferitelor organe ale tractului digestiv (esofag, stomac, duoden, colon).

Imaginile endomicroscopice sunt prelevate și stocate în același timp cu imaginile videoendoscopice – în acest sens există un monitor video și un monitor pentru imagini histologice.

Se pot compara astfel imaginile de histologie in vivo cu imaginile anatomopatologice „clasice” prelevate de la nivelul aceleiași leziuni și stabili astfel acuratețea diagnostică a metodei.

Principiul de funcționare al endomicroscopiei laser confocale constă în iluminarea țesutului (leziunii) de examinat cu un laser cu lungime de undă de 488 nm (de putere scăzută). Unitatea laser confocală este montată în capătul unui endoscop convențional.

Este o metodă de contact tisular, în cadrul căreia sânt vizualizate structurile peretelui digestiv până la o profunzime de 250 micrometri. Înregistrarea imaginilor histologice se face practic în mod continuu, prin secțiuni optice cu o rezoluție axială de 7 micrometri; câmpul de vizualizare are 475 x 475 micrometri, iar rata de preluare a imaginilor este de 1,6/secundă la o rezoluție de 1024 x 1024 pixeli sau de 0,8/secundă, la o rezoluție de 1024 x

512 pixeli.

Imaginile histologice sunt generate practic în același timp cu imaginile videoendoscopice clasice, existând, așa cum am enunțat mai sus, două monitoare, pentru cele două tipuri diferite de imagini.

În momentul vizualizării leziunii de interes se comută în sistemul „histologie in vivo”, prin pornirea unității LASER, și se preiau și stochează imagini histologice care urmează a fi interpretate ulterior. Această tehnică este utilă pentru a avea imagini de bună calitate, neafectate de artefacte de mișcare (orice întrerupere a contactului capătului distal al endomicroscopului cu țesutul de examinat face necesară reluarea investigației). De aceea, pacienții sunt investigați sub anestezie generală (sedare profundă) cu midazolam și propofol (de preferat) sau midazolam și fentanyl. Interpretarea lor este de preferat să fie realizată ulterior, în prezența unui medic anatomopatolog.

Este de subliniat relația strânsă pe care endoscopistul trebuie să o aibă cu medicul anatomopatolog pentru a putea interpreta corect imaginile obținute, imagini cu care, inițial, nu este familiarizat nici medicul anatomopatolog și nici cel gastroenterolog.

Tomografia cu coerența optică, analogă ultrasunetului, are o rezoluție de 10 micrometri și furnizează imagini ale secțiunilor tractului gastrointestinal 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% și 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.

4.3 Manometria și pH- metria esofagiană

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 ineficient 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 electrozudului pentru pH-metria esofagiană.

Manometria esofagiană se practică utilizând-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 perfuzează 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 a SEI. Alte tipuri speciale de catetere

pot fi utile pentru evaluarea sfincterului superior.

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 ajung 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:

- presiune 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, marcând valorile acestora 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 un 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 5ml). 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, se întâlnește 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 joasă amplitudine 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, compoziția căruia este neobișnuită. Acest tip de reflux poate să nu determine durere, esofagul poate fi inefficient în a îndepărta materialul iritant și vindecarea leziunilor apărute poate fi întârziată. De aceea, pacienții cu Esofag Barrett au frecvent complicații ale refluxului gastroesofagian: ulcerații, stricturi, sau hemoragii, mai puțin frecvente la pacienții cu segment scurt de Esofag Barrett.

Monitorizarea timp de 24 h a pH-lui esofagian

Monitorizarea timp de 24 h a pH-ului esofagian, cea mai eficientă metodă de măsurare a supraexpunerii 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 măsurători: frecvența episoadelor de reflux și durata lor. Toate datele sunt apoi prelucrate în calculator cu ajutorul unor programe speciale. Se pot calcula astfel 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 detecția expunerii 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-ului 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

mare 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.

În cazul unei forme negative endoscopice, metoda instrumentală de bază, care poate confirma prezența RGE patologic, este pH-metria – monitorizarea diurnă a pH-ului esofagian. Această metodă poate depista caracterul, durata și frecvența refluxului precum și aprecia eficacitatea tratamentului efectuat.

4.4 Diagnosticul histopatologic al EB

La examenul histopatologic al pacienților cu BRGE adeseori se identifică o ușoară inflamație cu mononucleare în lamina propria. Inflamația acută, sub forma criptitei, abcese criptice sau infiltrația epitelului de suprafață, cu sau fără eroziuni ale mucoasei esofagiene. Eozinofilele sunt frecvent o componentă importantă a infiltratului inflamator la fel ca cel ce apare în epitelul scuamos la pacienții cu esofagită de reflux non-erozivă. Eozinofilele pot infiltra și epitelul columnar de la nivelul cardiei. Un infiltrat dens de plasmocite, asociate cu foliculi limfoizi reactivi sunt neobișnuite în BRGE dacă nu se asociază infecția cu Hp. În biopsiile de JEG, sub epitelul mucinos de tip gastric pot apărea glande mucoase sau mixte muco-oxintice cu o varietate de celule hibride ce au caractere morfologice de tip gastric și intestinal și celule pseudocaliciforme (reprezentând celule foveolare destinse). Specificitatea acestor tipuri de celule pentru MI esofagiană față de epitelul cardial este actual necunoscută.

Mucoasa scuamoasă prezintă frecvent modificări reactive caracterizate prin hiperplazia celulelor bazale, elongația creștelor papilare și congestia laminei propria. Esofagită acută, caracterizată prin inflamația eozinofilică și/sau neutrofilică poate fi prezentă în cazurile severe. Circa o treime din pacienții fără aspect endoscopic de epiteliu columnar prezintă MI la nivelul JEG. Șansele detecției MI cresc proporțional cu numărul de biopsii endoscopice. Prevalența MI este mai mare la pacienții care au o lungime a

mucoasei cu glande de tip cardial mai mare. 70% din pacienții cu mucoasa de tip cardial cu lungimea de 1-2cm prezintă MI, fața de doar 15% la pacienții cu mucoasa de tip cardial sub 1cm.

Câteva studii au arătat că există o corelație între prevalența MI și sexul masculin, rasa albă, vârsta înaintată, caracteristici reprezentative pentru profilul clinic al BRGE [33].

Prezența displaziei severe constatate cere o vigilență 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 joncțiune esofagogastrică, are un statut bine definit și este recunoscută unanim pe plan mondial.

Cum a fost menționat și mai sus, din punct de vedere histopatologic, epiteliul columnar al EB poate fi format din trei tipuri de pattern-uri celulare :

- 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).

În figura de mai jos (fig.26) este prezentată zona de metaplazie intestinală specializată (MIS) fără semne de displazie. Prezența celulelor caliciforme la nivelul JEG reprezintă cel mai precoce semn pentru identificarea EB și face diferența dintre epiteliul 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.

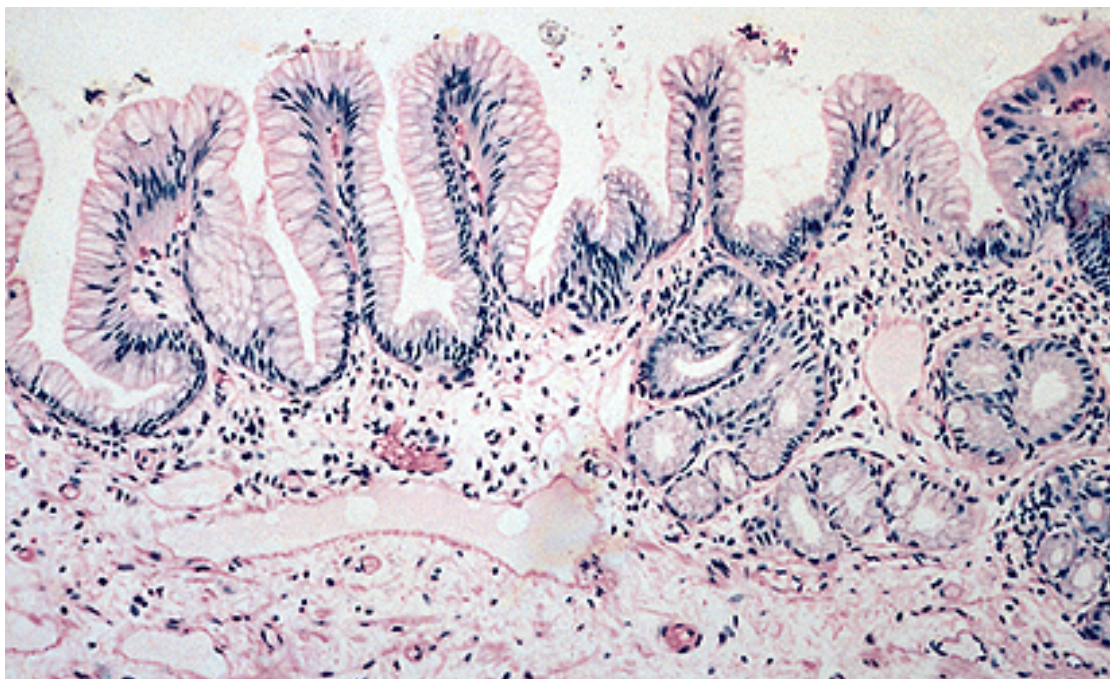


Figura 26. Metaplazie intestinală specializată (MIS) fără semne de displazie.

Diagnosticul histopatologic se poate considera pozitiv în următoarele situații:

1. Dacă sunt prezente celule caliciforme;
2. Dacă epiteliul 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.

Actualmente sunt cunoscute mai multe variante de clasificare a neoplaziilor epiteliale. În același timp sunt menționate și divergențele de definiție, abordare, care la rândul lor atrag și divergențele de tactica medico-chirurgicală între două școli importante de histopatologie - Japoneză și West-Europeană. Școala Japoneză numește displaziile de grad avansat – cancer, iar odată spus diagnosticul de cancer se impune tratament, iar displazia se poate fi supravegheată. Consensul de Viena (2002) recunoscut de OMS a venit cum nu se poate mai bine întru excluderea divergențelor, introducând termenul de *neoplazie intraepitelială* [42].

În același timp destul de practica rămâne clasificarea displaziilor după Ridell.

Negativ pentru displazie – arhitectura mucoasei este în limite normale; citologic, există un mic grad de hiperchromie și pleiomorfism (Figura 27).

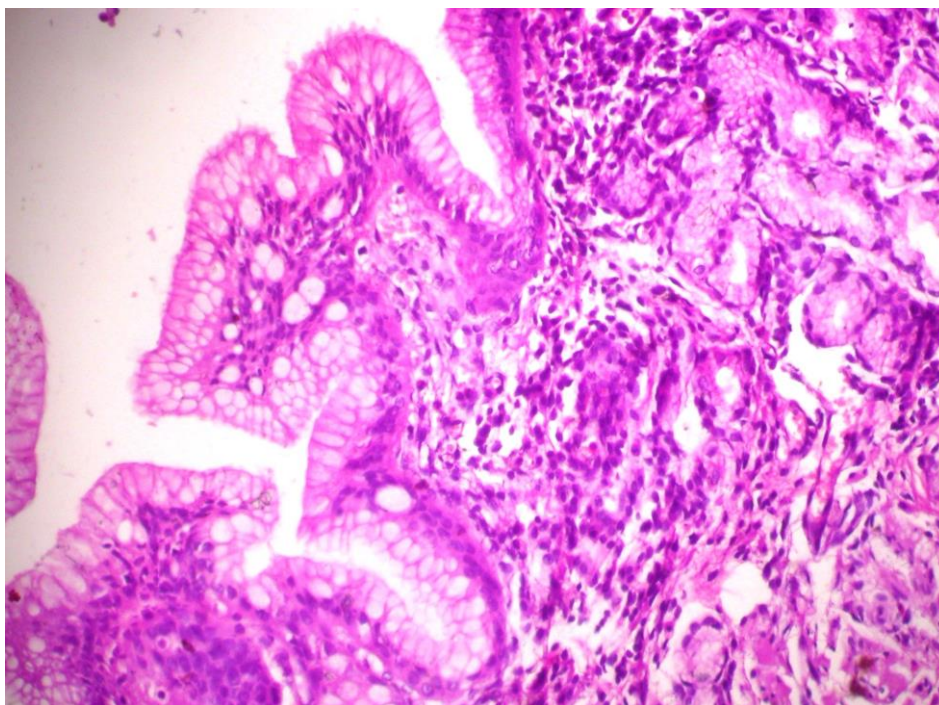


Figura 27. Micropreparat histologic negativ pentru displazie (din colecția Dr-ului S.Rusu)

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 (Figura 28).

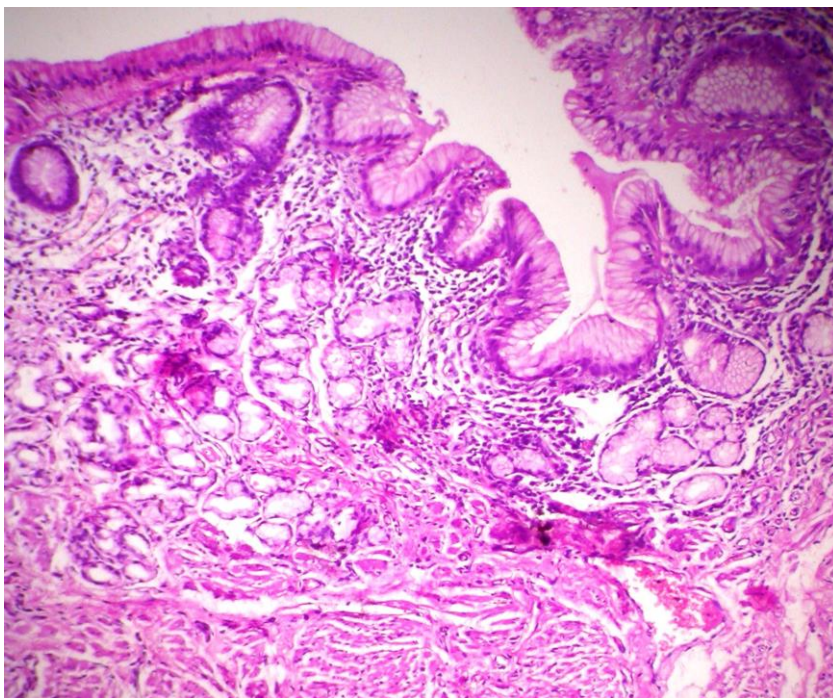


Figura 28. Micropreparat histologic indefinit pentru displazie (din colecția Dr-ului S.Rusu)

Displazie ușoară (LGD-low-grade displazie)– modificările amintite pot fi deosebite relativ ușor de inflamație (Fig.29).

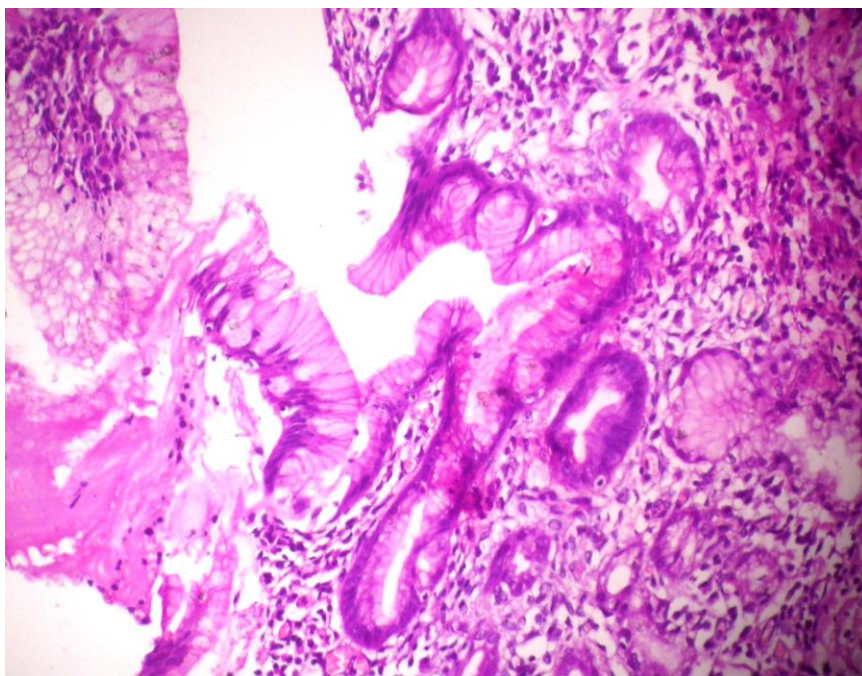


Figura 29. Micropreparat histologic cu LGD (din colecția Dr-ului S.Rusu)

Displazie severă (HGD-displazie high-grade)– apar și modificări de arhitectură tisulară, fără interesarea membranei bazale (Fig.30).

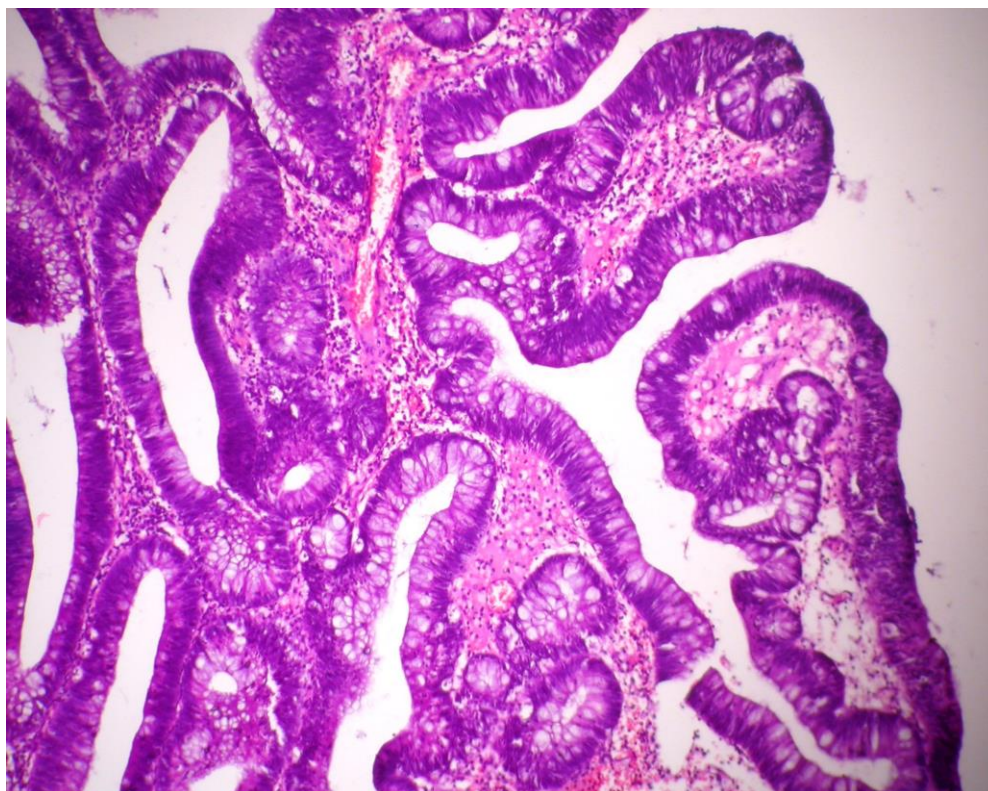


Figura 30. Micropreparat histologic cu HGD (din colecția Dr-ului S.Rusu)

Displazia severa (high-grade) se poate învecina sau poate acoperi o zonă de carcinom; ea este practic echivalentă cu carcinomul in situ și 40-50% dintre piesele de rezecție esofagiană ale bolnavilor cu displazie severă prezintă focare de carcinom invaziv înălțimea epiteliului columnar contează mai puțin decât cea a metaplaziei intestinale; zona cu cel mai mare risc este cea proximală, de confruntare a metaplaziei intestinale cu epiteliul scuamocelular. Riscul există și la cei cu EB scurt și 42% dintre adenocarcinoamele cardiale se pot asocia cu EB. În carcinogeneză sunt implicați factori genetici.

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

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. (Fig. 31)

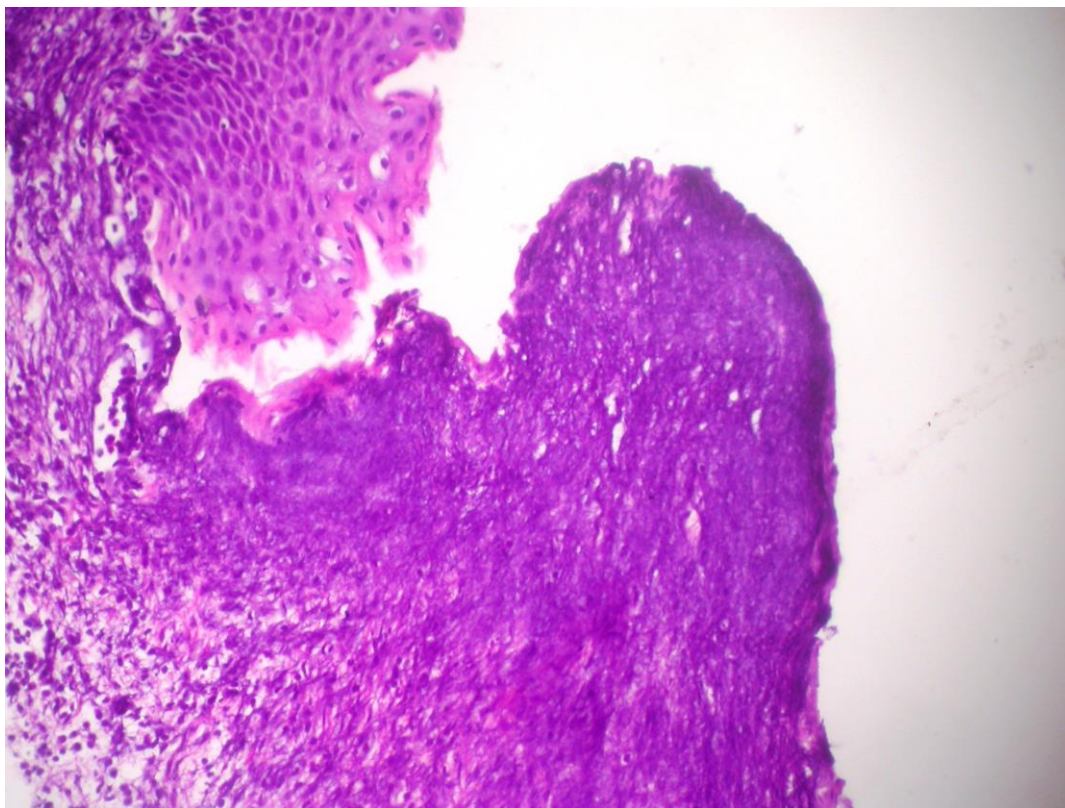


Figura 31. Micropreparat histologic carcinom la nivelul trecerii epiteliului scuamos în cel unistratificat (din colecția Dr-ului S.Rusu)

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 imediată vecinătate a joncțiunii esofago-gastrice, distanța dintre prelevări nu trebuie să depășească 1 cm în cazul EBSS [16]. Prevalența displaziei în LSBE este de 20-35%, pe când în SSBE aceasta este de 6-8%. Adenocarcinomul este de 7-15 ori mai prevalent în LSBE, însă SSBE este de 7-8 ori mai prevalent în populație. Astfel, șansa ca pacienții cu SSBE să dezvolte adenocarcinom este mai mare.

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%).

4.5 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 cardial 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 cardială. 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 cardială. 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

a fi analizată. Totuși este important de reținut că imunofenotipul CK7+/CK20 este asociat frecvent cu adenocarcinomul, care se dezvoltă pe Esofagului Barrett, și constituie un criteriu de încadrare în tipul tumoral 1[20].

Creșterea densității microvasculare determinate în mod imunohistochimic 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 imunohistochimică pentru p53 arată o creștere semnificativă de-a lungul secvenței displazie absentă – indefinită – displazie ușoară – displazie severă – adenocarcinom, de aceea rezultatul probei imunohistochimice pentru depistarea p53 ar putea constitui un marker al riscului de malignizare a esofagului Barrett.

Citometria în flux a ADN-ului epitelului 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 imunohistochimice pot constitui criterii de stratificare a pacienților cu esofag Barrett pentru stabilirea conduitei terapeutice. Esofag Barrett, p53 + stratul bazal al epitelului scuamos, 10x supra-expresia ciclooxygenazei-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 esofagului Barrett, capabil de a face diferența între esofagului Barrett „liniștit”, displazie și adenocarcinom.

Spectroscopia cu rezonanță magnetică a probelor de biopsie endoscopică combinată cu analiză statistică conferă un diagnostic de o înaltă acuratețe pentru diferențierea epiteliului normal de esofagului 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 bioinformatică (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-bioptice, 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.

4.6 Ecografia endoscopică

Această investigație este extrem de utilă pentru diagnosticul stadial și precoce al adenocarcinomului esofagian.

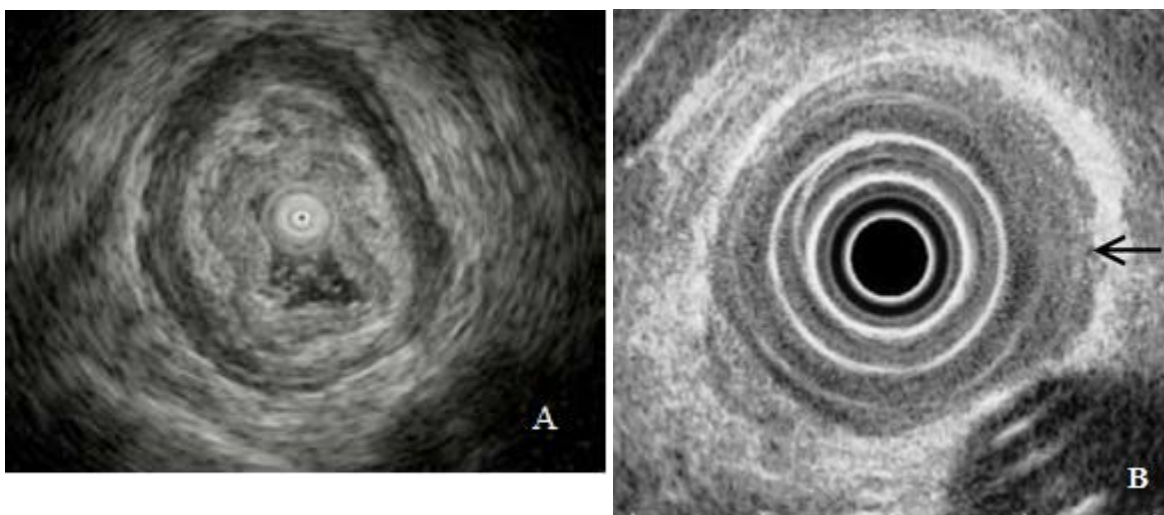


Figura 32. Ecografia endoscopică esofagului în normă (A) și în cazul adenocarcinomului răspândit în toată grosimea muscularis propria – săgeată (B)

Ecografia endoscopică poate determina, cu o acuratețe mai mare decât tomografia computerizată, profunzimea invaziei peretelui esofagian și prezența adenopatiei mediastinale.

4.7 Scintigrafia esofagiana

Scintigrafia esofagului este o metodă, ce evaluează clearance-ul esofagian și poate releva refluxul gastro-esofagian mai corect decât examenul baritat. În scop diagnostic se utilizează izotopul Tc^{99} (doza 50-80 MBq) introdus într-un amestec cu alimente lichide (iaurt) și administrat peroral. Pacientul înghite amestecul timp de 4 - 5 minute, cu o deglutiție la fiecare 20", înregistrate de gama-cameră pe un clișeu. În condiții fiziologice rata evacuării esofagului constituie 8-10 secunde. La pacienții cu hernii hiatale complicate de esofagită de reflux se detectează retenția bolului alimentar la nivelul esofagului inferior cu încetinirea epurării esofagului de la 15 până la 30-40", în funcție de gradul refluxului și de gravitatea esofagitei. Întârzierea importantă a clearance-lui ($t > 30-40''$) reflectă schimbările morfofuncționale considerabile ale esofagului, ceea ce nu permite fundoplicatura completă pe 360° , deoarece în acest caz crește riscul complicațiilor postoperatorii (disfagia, gas-bloat syndrome). În aceste situații, fundoplicatura incompletă (Dor, Toupet, Lortat-Jacob) este preferabilă.

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 [70].

Inconveniente 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.

CAPITOLUL V. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU ESOFAG BARRETT

5.1 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 morfofopatologic 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:

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 de pompă 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.

Displazie ușoară:

- Intervalul de screening scade la 3-6 luni.

Displazie severă:

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

Adenocarcinom:

- Toți autorii preferă rezecția esofagiană.

În regiunea Trent din Anglia, a fost efectuat un studiu pe 79 de endoscopiști practicieni, 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%) – nesistematizat. 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.

Așa dar, într-un studiu efectuat pe 96 de pacienți, Collins și colab. (1991) au formulat o serie de *Criterii de includere în programul 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.
5. Indicația de esofagectomie;
6. Beneficiul probabil;
7. Complanța pacienților;
8. 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, niciunul (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 [17,33].

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 greșală, 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 esofagectomie, la 5 pacienți, aceasta fiind la stadiu I 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 Macdonald 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:*
 1. Incidența adenocarcinomului esofagian este în creștere;
 2. Prognosticul depinde de stadiul cancerului;
 3. Monitorizarea permite depistarea cancerul în stadiu inițial;
- *Factori împotriva screening-ului:*
 1. Adenocarcinomul esofagian este totuși relativ rar;
 2. Majoritatea cazurilor de cancer sunt descoperite izolat și nu în cadrul unui program de monitorizare;
 3. Mortalitatea este joasă, comparativ cu alte tipuri de cancer;
 4. Patologia EB nu are efecte negative asupra supraviețuirii, nici asupra speranței de viață;
 5. Evoluția spontană a MIS spre displazie și apoi, spre cancer este imprevizibilă;
 6. 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.

5.2 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 stricturile 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 rezecția

esofagiana. 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, ori intervenție chirurgicală sau endoscopică, din simplul motiv că 40-50% din pacienți dezvoltă adenocarcinom în următorii 5ani.

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 supravegheați.

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 endoscopie 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 1cm), biopsierea acestora fiind adeseori dificilă.

Implementarea pe scara largă a tehnicilor noi imagistice (*endoscopie cu magnificație de înaltă rezoluție, endoscopie cu autofluorescența, NBI*) vor permite sporirea eficacității depistării precoce a zonelor de displazie și vor ridica la maximum cost-eficiența procedurii ca atare.

Endoscoape cu rezoluție înaltă și cu distanța focală reglabilă permit endoscopistului să focalizeze 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 bandă 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 metaplaziei 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, fiind reprezentate de: 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 coerență optică, analogă ultrasunetului, are o rezoluție de 10 micrometri și furnizează imagini ale secțiunilor tractului gastrointestinal 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% și 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.

CAPITOLUL VI. CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN ESOFAGUL BARRETT

În ultimul deceniu, pentru tratarea EB, s-au definit 2 opțiuni majore: tratamentul conservativ vs de 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 crește 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 sfîcterului esofagian inferior. Dar nici tratamentul chirurgical nu oferă certitudinea totală că se poate preveni evoluția spre complicații.

6.1 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,

dar utilizarea lor 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) este frecvent întâlnită 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 igienico-dietetic au devenit mai puțin importante.

În pofida caracterului suplimentar al tratamentului conservativ, majoritatea autorilor consideră, că tratamentul BRGE trebuie conceput medical, având eficacitate deosebită mai ales în fazele de debut al BRGE.

Un rol deosebit în succesul tratamentului conservativ îl are modul de viață și alimentație pacientului.

Este obligatorie respectarea unui mod de viață specific, care include unele limitări:

- regim de muncă și odihnă
- regim alimentar
- evitarea fumatului
- evitarea consumului de alcool
- abandonarea medicamentelor, ce provoacă exacerbarea BRGE
- limitarea efortului fizic, ce mărește presiunea intraabdominală.

Evitarea poziției orizontale în timpul somnului permite reducerea numărului episoadelor de reflux și duratei lor, deoarece forța gravitației accelerează clearance-ul esofagian.

Sunt recomandate următoarele restricții în alimentație:

- Evitarea supraalimentării
- Evitarea somnului imediat postprandial
- Limitarea alimentației bogate în grăsimi animaliere
- Limitarea produselor cu conținut sporit de cofeină

Toate deprinderile alimentare indicate mai sus scad tonusul SEI.

Se recomandă :

- alimentarea în 3-4 prize
- dieta hiperproteică, deoarece alimentele cu conținut sporit de proteină măresc tonusul SEI
- ultimul prânz nu mai devreme de 3 ore înainte de somn

De asemenea este indicată limitarea consumului de medicamente, ce

micșorează tonusul SEI (remedii anticolinergice, antidepresante, sedative, tranchilizante, blocatorii canalelor de calciu, dopaminergice, analgezicele opioide, prostaglandinele, progesteron, metilxantine).

Remediile medicamentoase ce se utilizează în tratamentul refluxului gastroesofagian.

1. Remediile antacide (maalox, almagel, rennie). Sunt preferabile remediile antacide de generația a 3-a (topalcan, gaviscon). La dizolvarea topalcanului se formează o suspensie spumoasă, care pe lângă neutralizarea HCl, are și un efect citoprotectiv.

2. Remedii prokinetice (metoclopramid, domperidon, itoprid). Accelerează motilitatea antropilorică, ce duce la evacuarea mai rapidă a conținutului gastric. Provoacă creșterea tonusului SEI. Se reduce numărul de refluxuri și durata lor. Se ameliorează clearance-ul esofagian.

3. Preparatele cu acțiune antisecretorie. Sunt utilizate H₂-histaminoblocatorii și inhibitorii pompei protonice. Histaminoblocatorii sunt divizați în cinci clase:

- Cimetidina – prima generație
- Ranitidina – a doua generație
- Famotidina – a treia generație
- Nizatidina – a patra generație
- Roxatidina – a cincea generație

Activitatea antisecretorie a famotidinei este de 40 de ori mai mare, decât activitatea cimetidinei și de 8 ori mai mare decât activitatea ranitidinei. Doza unică de 40 de mg a famotidinei scade secreția nocturnă cu 94%, bazală – cu 95%. În afară de efect antisecretor famotidina posedă un efect citoprotectiv prin ameliorarea microcirculației în mucoasa gastrică, sporirea producerii de bicarbonați și sintezei de prostaglandine. Durata acțiunii famotidinei în doza de 20 mg este de 12 ore, 40 mg – 18 ore. În tratamentul refluxului gastroesofagian famotidina se utilizează în doza de 40-80 mg/24 ore.

4. Blocatorii pompei protonice și reprezentanții lor: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabiprazol, esomeprazol și altele reprezintă cele mai efective remedii medicamentoase în BRGE.

Omeprazol în doză de 40 mg complet blochează secreția acidului clorhidric timp de 24 de ore.

5. Remediile citoprotectorii.

Mizoprostol (cytotek) este analogul sintetic a prostaglandinei E1. Posedă acțiunea protectivă universală asupra mucoasei tractului digestiv.

La momentul actual există mai multe scheme farmacoterapeutice de tratament al BRGE. Tytgat a recomandat unele principii de tratament conservativ al BRGE și anume:

1. Esofagita de reflux de gr. 1 – cere un regim de viață special (dieta) și administrarea antacidelor și H₂-blocanților la necesitate
2. Esofagita de reflux de gr. 2 – este indicat un regim de viață și activitate strict, tratamentul de lungă durată cu H₂-blocanții, sau blocatorii pompei protonice în asociere cu prokinetice
3. Esofagita de reflux de gr.3 – se administrează H₂ blocanții împreună cu blocatorii pompei protonice sau H₂ blocanții în doze mari împreună cu prokinetice.

Ținând cont de influența factorului psihosomatic asupra funcției SEI este indicată aprecierea statutului psihologic și corecția modificărilor depistate.

La momentul actual costul tratamentului amplu antireflux timp de 5 ani în SUA depășește 6000 USD. Totodată la anularea tratamentului antireflux (chiar și cu preparatele cele mai eficiente) nu se constată remisiunile de lungă durată.

Conform datelor a mai multor autori recidiva apare la 50% din pacienți peste 6 luni după întreruperea tratamentului antireflux, la 87-90% - peste 12 luni.

Mulți autori consideră că tratamentul chirurgical adecvat este eficace și mai rezonabil din punct de vedere economic.

Inhibiția pompei de protoni și scăderea secreției acide reprezintă, la ora actuală, cea mai eficientă soluție pentru tratamentul medical al esofagitei de reflux, eficient 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 esofagită 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 chirurgical 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.

6.2 Tratamentul chirurgical

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

Intervenția chirurgicală include 3 etape principale:

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

Operația anti-reflux are următoarele obiective:

1. refacerea competenței sfincterului esofagian inferior
2. îmbunătățirea evacuării gastrice,
3. ameliorarea clearance-ului esofagian
4. blocarea refluxul gastroesofagian

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 formând o valvă pe 360°, cu o lățime de 4-5 cm și astfel restabilind bariera anti-reflux. În acest procedeu, se mobilizează marea curbura în regiunea fornixului gastric, și se secționează între clipuri vasele gastrice scurte (Fig.34). 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

procedului Nissen, propus de Rossetti, care constă în formarea unei valve pe 360°, dar cu o lățime de numai 2-3 cm (Fig.35).

Trebuie remarcat că în modificarea Rossetti, datorită acestui subtil element tehnic, 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 mult pe esofag, la finele operației, se efectuează un control cu vârful unei pense Babcock, care trebuie să pătrundă cu ușurință între manșon și esofag.

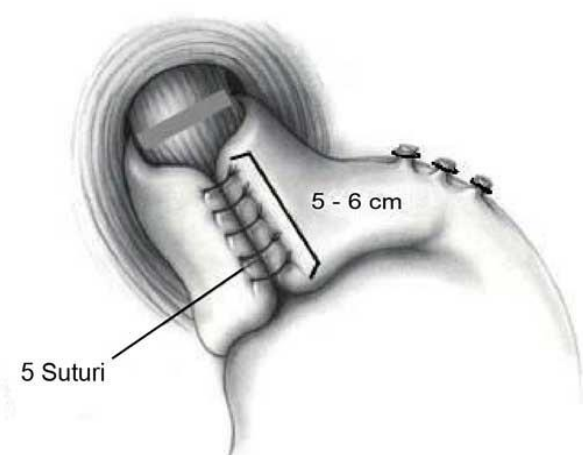


Figura 34. Fundoplicatura Nissen

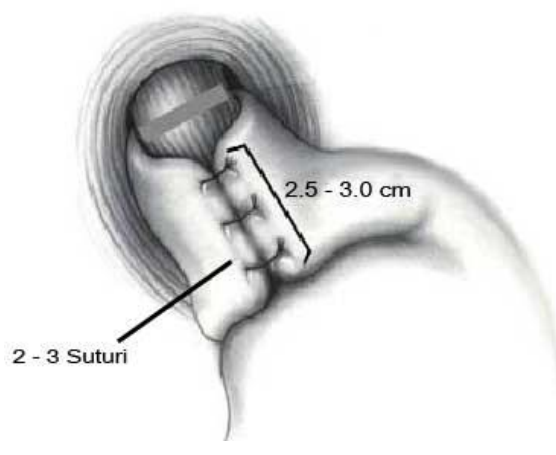


Figura 35. Fundoplicatura Nissen- Rossetti

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 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 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.36, 37). Valva se mai fixează suplimentar de pilierul drept al diafragmului.

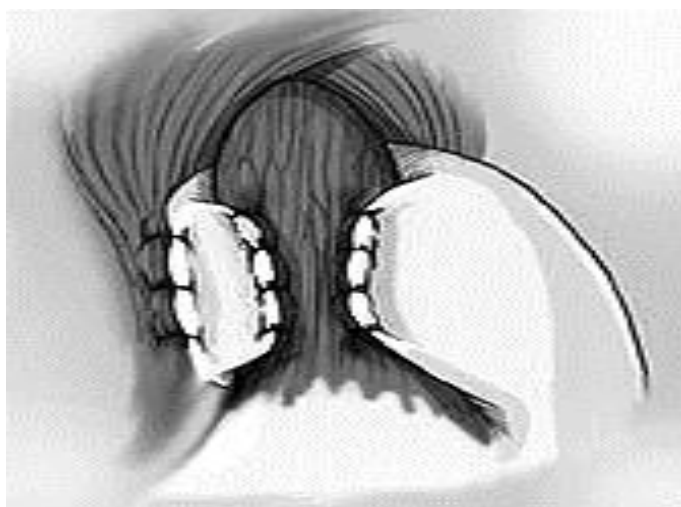


Figura 36. Fundoplicatura bilaterală Toupet (la 270°)

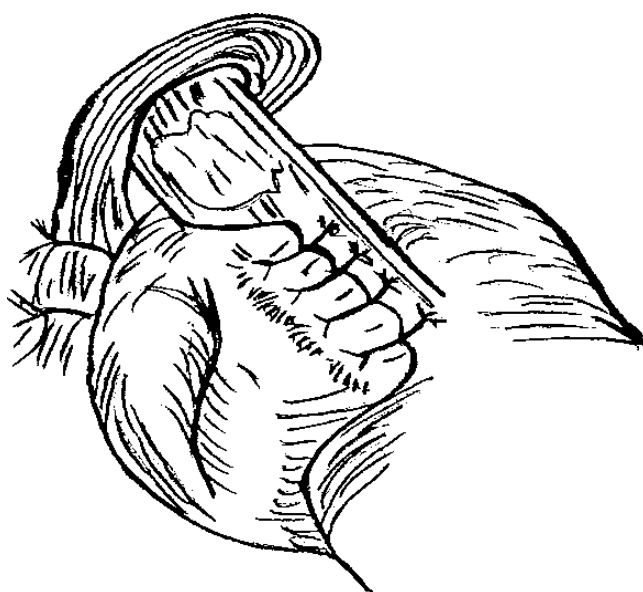


Figura 37. Fundoplicatura posterioară parțială Toupet (pe 180°)

Această metodă este preferabilă pentru pacienții cu motilitate esofagiană compromisă sau/și incompetența SEI fapt confirmat la esofagomanometrie și scintigrafie esofagiană. În astfel de cazuri, procedeul Nissen se dovedește a fi mai puțin eficient.

Alte metode de fundoplicatură parțială pe larg utilizate în tratamentul chirurgical antireflux sunt fundoplicatura anterioară Dor pe 180° (Fig. 38) și fundoplicatura Lortat– Jacob.

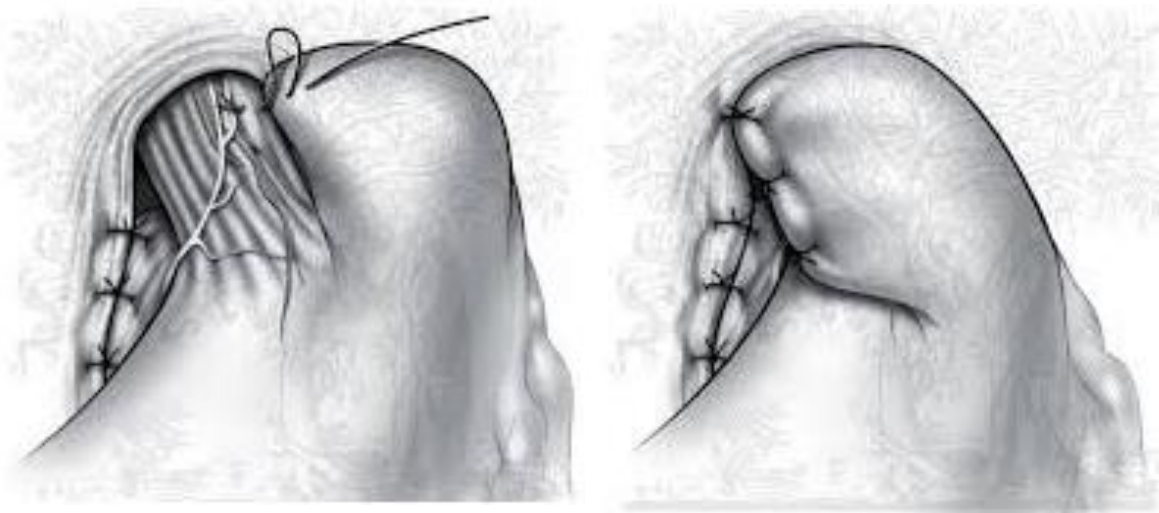


Figura 38. Fundoplicatura parțială anterioară Dor la 180°

Pe de alta parte, 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 (Brahi-esofag) 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, stenoză esofagiană incompletă, disfuncții de motilitate esofagiană, preferința chirurgului.

Rezultatele chirurgiei antireflux în tratamentul EB și a complicațiilor acestuia (ulcer, de exemplu) sunt excelente și în general, mai bune pe termen

lung decît terapia medicamentoasă modernă. În tabelul de mai jos sunt prezentate rezultatele câtorva studii recente, care susțin acest punct de vedere.

Tabelul 2. Rezultatele chirurgiei anti-reflux în esofagul Barrett

Autor, anul	Nr.	Nissen	Collis-Nissen	Alte oper	Monitorizare (luni)	Evaluarea simptomelor	Evaluare reflux pHmetrie	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

Implimentarea 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 popularității chirurgiei laparoscopice în tratamentul BRGE și EB.

6.3 Studiu comparativ între tratamentul medical și cel chirurgical al EB

Cercetările au arătat că, *pe termen lung, rezultatele tratamentului chirurgical sunt mai bune decât cele ale tratamentului medical* [49]. Regresia procesului inflamator în mucoasa esofagiană se poate obține mult mai rapid, dar și mai stabil doar în cadrul intervenției chirurgicale antireflux. Mult mai mult doar în cadrul intervenției antireflux se poate obține lichidarea stenozei și eradicarea ulcerului ce nu se poate obține prin tratament medical.

Studiile randomizate efectuate cu includerea în tratament chiar și a unor doze mari de IPP, au demonstrat că tratamentul chirurgical are rezultate mai bune, în ceea ce privește controlul simptomelor și regresul complicațiilor: strictura și ulcerația [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.

6.4 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* și, 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 esofagiene se estimează la 5-10%, rezecția fiind efectuată la pacienți 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 3. Durata supraviețuirii pacienților cu carcinom esofagian incipient tratat chirurgical

Autorul și anul	Număr pacienți	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

Tabelul de mai sus 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.

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 a supraviețuirii la distanță. O etapă absolut promițătoare a apărut o dată cu implementarea tehnicilor noi de tratament local miniminvasiv(endoscopic)cu o deosebită aplicabilitate în esofagul Barrett

6.5 Tratamentul endoluminal al esofagului 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 endoluminală 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 preoperatoriu.

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, de cele mai multe ori, 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

Se utilizează mai multe tipuri de laser pentru ablația mucoasei pe cale endoscopică, inclusiv laserul neodimium (Nd): yttrium-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-

4mm 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 4cm; 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 90W. Complicații apar la 24% din pacienți. Dintre acestea fac parte: pneumatoza, pneumoperitoneul, emfizemul subcutanat, durerea, ulcerația, strictura, sângerarea, perforația și chiar decesul pacientului.

APC este o metodă sigură și eficientă pentru ablația esofagului Barrett, după chirurgia antireflux. 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 90W, combinat cu o doză mare de Omeprazol, zilnic – 40 mg, de trei ori pe zi.

Rezecția endoscopică a mucoasei

Rezecția endoscopică de mucoasă (EMR) 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, specișenele tisulare obținute prin rezecția endoscopică a mucoasei permit evaluarea stadiului bolii și tabloul histologic.

Mucozectomia 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”, anșa se strangulează la baza leziunii și este rezecată prin electrochirurgie. Tehnica REM C se aplică în caz de leziuni cu $\varnothing < 20\text{mm}$, 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 anșa.

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 limba 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 ulcerării 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 epiteliul 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 leziuni este corelată cu valoarea energiei utilizate. Reglat ca să emită între $9,7\text{J}/1\text{ cm}^2$ și $10,6\text{J}/1\text{ cm}^2$, aparatul permite ablația unui strat gros de epiteliului, fără lezarea directă a submucoasei și fără provocarea stricturilor esofagiene. Apariția acestora este inevitabilă în cazul utilizării unei energii superioare celei de $20\text{J}/1\text{ cm}^2$. 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 epiteliului 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 exploatate 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 EMR este că aceasta permite recoltarea de țesut pentru examenul histologic și verificarea marginilor EB, intervenția prin această metodă fiind deseori 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.

Esofagului Barrett este o leziune a mucoasei care afectează epiteliul și *lamina propria*. Grosimea medie a epiteliului Barrett este de 0,5mm. Grosimea medie a mucoasei este de 1,5mm, 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 după laserul cu argon.

Crioablația utilizată pentru Esofagul Barrett produce o adâncime a injuriei de aproximativ 2mm. 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 doua 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.

CAPITOLUL VII. Experiența clinice chirurgie FEC MF în diagnosticul și tratamentul Esofagului Barrett.

Experiența clinicii se bazează pe un studiu clinic prospectiv și retrospectiv, care prin metoda analitică a avut drept domeniu de cercetare evaluarea particularităților de evoluție clinică, de diagnostic și tratament a pacienților cu Esofag Barrett. Cercetarea a fost efectuată în baza unui protocol de examinare a bolnavilor, care au corespuns criteriilor de includere în lotul de studiu a pacienților cu Esofag Barret.

7.1 Materiale și metode

Studiul axat pe analiza materialelor de observație clinică, a examenelor paraclinice efectuate, a rezultatelor tratamentului într-un lot de 62 de bolnavi cu diferite forme de Esofag Barrett tratați în clinică pe parcursul anilor 1995-2014.

În clinica chirurgie FEC MF timp de aproape 20 ani (1995-2014) s-au aflat la tratament specializat 374 de pacienți cu BRGE. Prin diagnostic endoscopic și histologic la 62 de pacienți a fost confirmat Esofagul Barrett.

Corelarea vârstă/sex a fost următoare: B/F:45/17. Limite de vârstă 22-73 ani, predominant 40-60 ani – 37 pacienți. Esofag Barrett segment scurt (EBSS) (<3 cm) endoscopic confirmat la 53 pacienți și Esofag Barrett segment lung (EBSL) (>3 cm) la 9 pacienți.

Din aceste 62 de cazuri la 32 examenul histopatologic a evidențiat tipul 1 de EB (metaplazie gastrică), iar la 30 de pacienți – tipul 2 (metaplazie intestinală).

Remarcabil a fost faptul că diferite grade de displazie au fost depistate la 16 pacienți cu metaplazie intestinală, dintre care la 12 pacienți displazia a avut un grad scăzut de atipie (LGD) și doar la 4 sa evidențiat grad înalt de atipie (HGD).

Metodele de investigație utilizate au fost:

- FGDS+tehnica (NBI) + biopsie.
- Examen histopatologic

- Radiografia baritată esogastroduodenală
- Tomografia computerizată a abdomenului
- Scintigrafia esofagului.
- pH –metria esofagiană 24 ore.
- manometrie esofagiană.

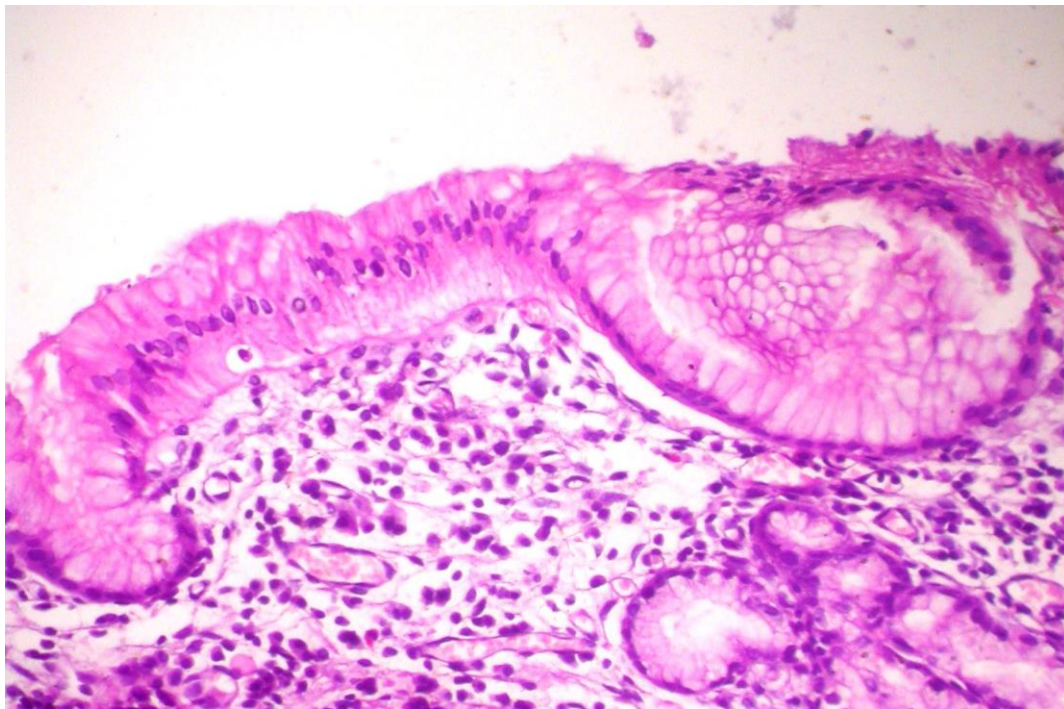
Așadar majoritatea pacienților s-au prezentat în clinica chirurgicală cu diagnosticul de BRGE având cu un recul al maladiei de cele mai multe ori ce depășea 3 ani. Dar au fost și pacienți care au fost depistați la un examen endoscopic de rutină efectuat pentru alte patologii (polipoză gastrică preexistentă, diverticul duodenal sau ulcer gastroduodenal).

Examenul endoscopic clasic asociat cu magnificație sau NBI a permis, începând cu anul 2009, depistarea mai frecventă a zonelor de metaplazie și ceea ce este mai important poate, a evidențiat mai bine zonele suspecte la displazie ce a ridicat gradul de sensibilitate și veridicitate a metodei până la 75%. Esofagogastroscoopia a fost completată întotdeauna cu biopsia din zonele suspecte ale JEG conform protocolului de prelevare a biopsiilor în esofagul Barrett. Astfel încât, cele două metode de examinare au constituit pilonii de bază în stabilirea diagnosticului de esofag Barrett. Numărul pacienților suspectați endoscopic la EB a fost mult mai mare decât numărul confirmărilor histopatologice.

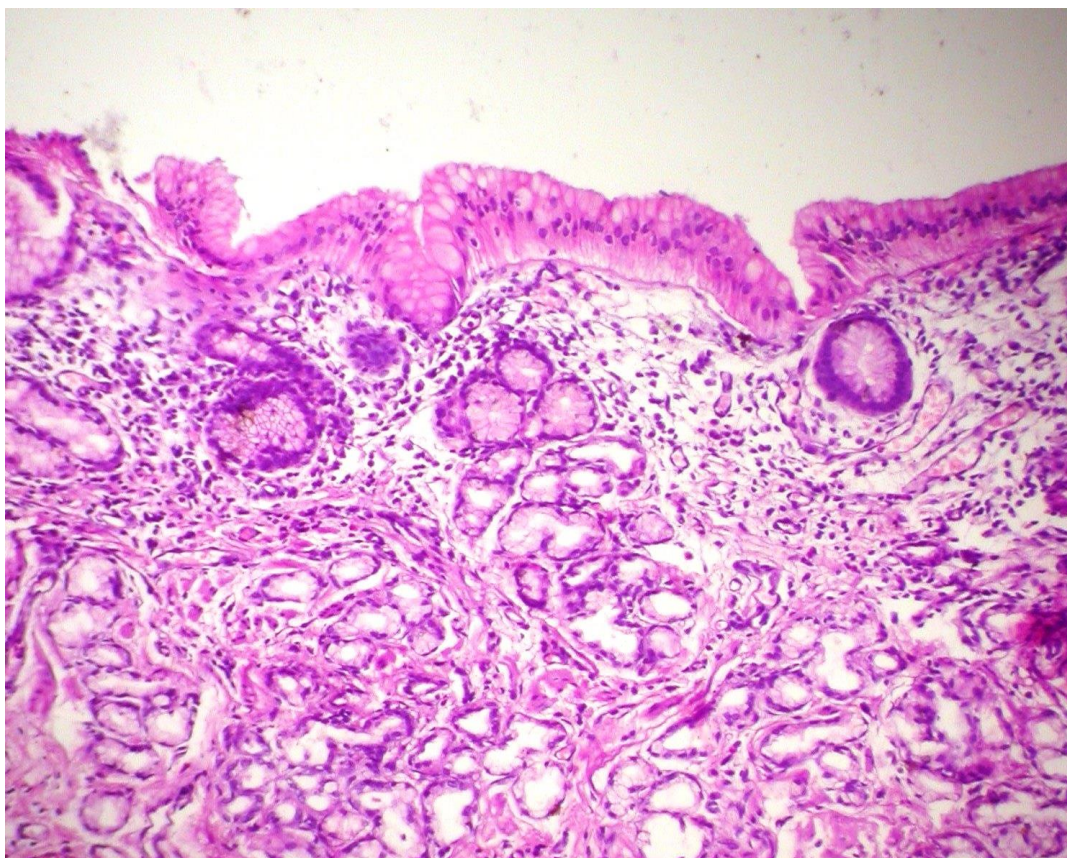
Îmbucurător este faptul că gradul de sensibilitate și veridicitate a ambelor metode a crescut de la an la an. De asemenea este important să menționăm ca un rol deosebit în aceste ordine de idei îl are experiența medicilor (endoscopist și histopatolog) antrenați în examinarea pacienților cu EB.

În conformitate cu rezultatele examenului histologic toți pacienții cu EB au fost divizați în următoarele categorii (Fig.39 a,b,c):

a) *EB cu sectoare de metaplazie fără atipie celulară 36 cazuri (58.06%)*



b) *EB cu sectoare de displazie cu grad scăzut de atipie celulară (LGD) 12 cazuri (19,35%)*



c) Sectoare de metaplazie și grad înalt de atipie celulară 4 cazuri (6,45%) (HGD)

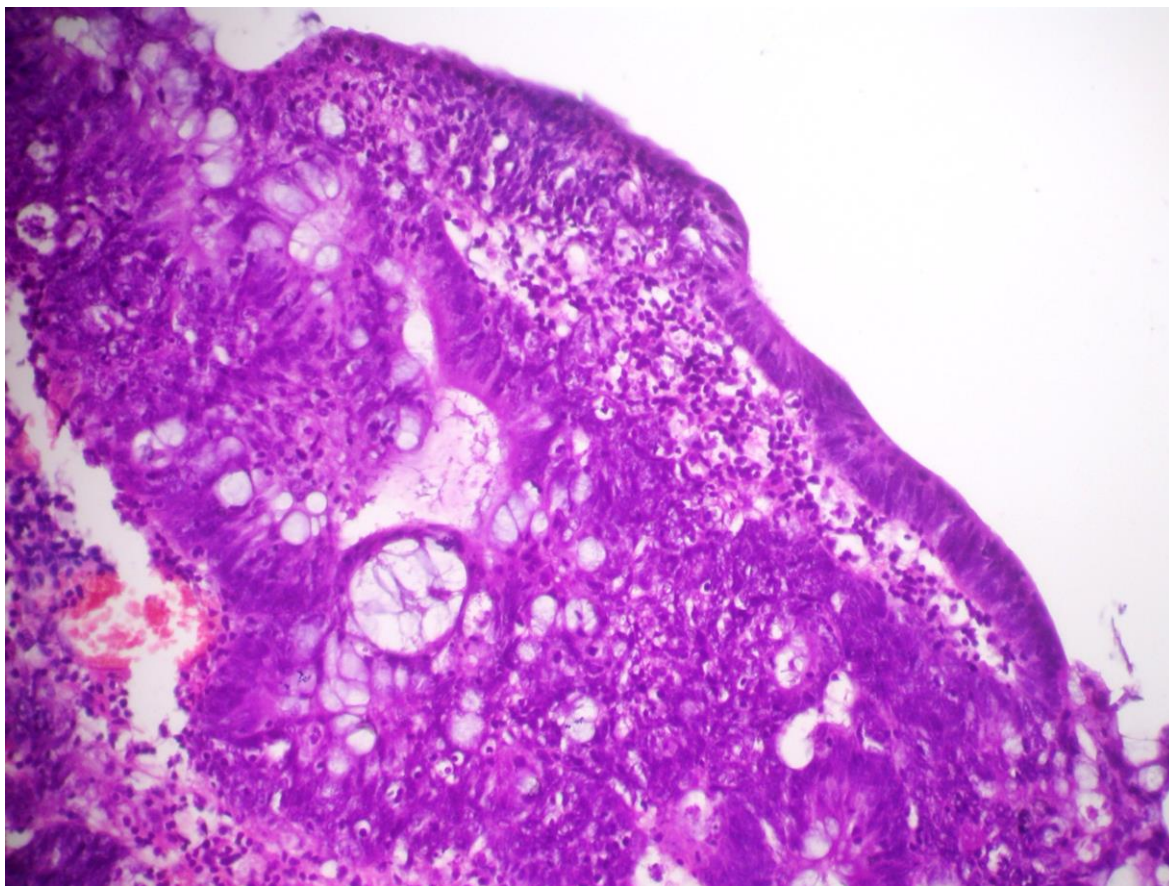


Figura 39 a, b, c. Tablouri histologice corespunzătoare celor 3 grupe pacienților din studiu: metaplazie fără atipie (a), cu grad redus de atipie (b), cu grad înalt de atipie (c). Din colecția Dr-ului S. Rusu

O categorie aparte a constituit-o 16 (25,8%) pacienții care au fost spitalizați din start cu complicații evolutive ale EB cum ar fi: ulcerul Barrett, stenoză sau adenocarcinomul de JEG care de altfel au fost direcționați către chirurgia deschisă.

7.2 Algoritmul de diagnostic și tratament

În clinica a fost implementat și utilizat următorul algoritm de diagnostic și tratament a pacienților cu esofag Barrett. Figura 40.

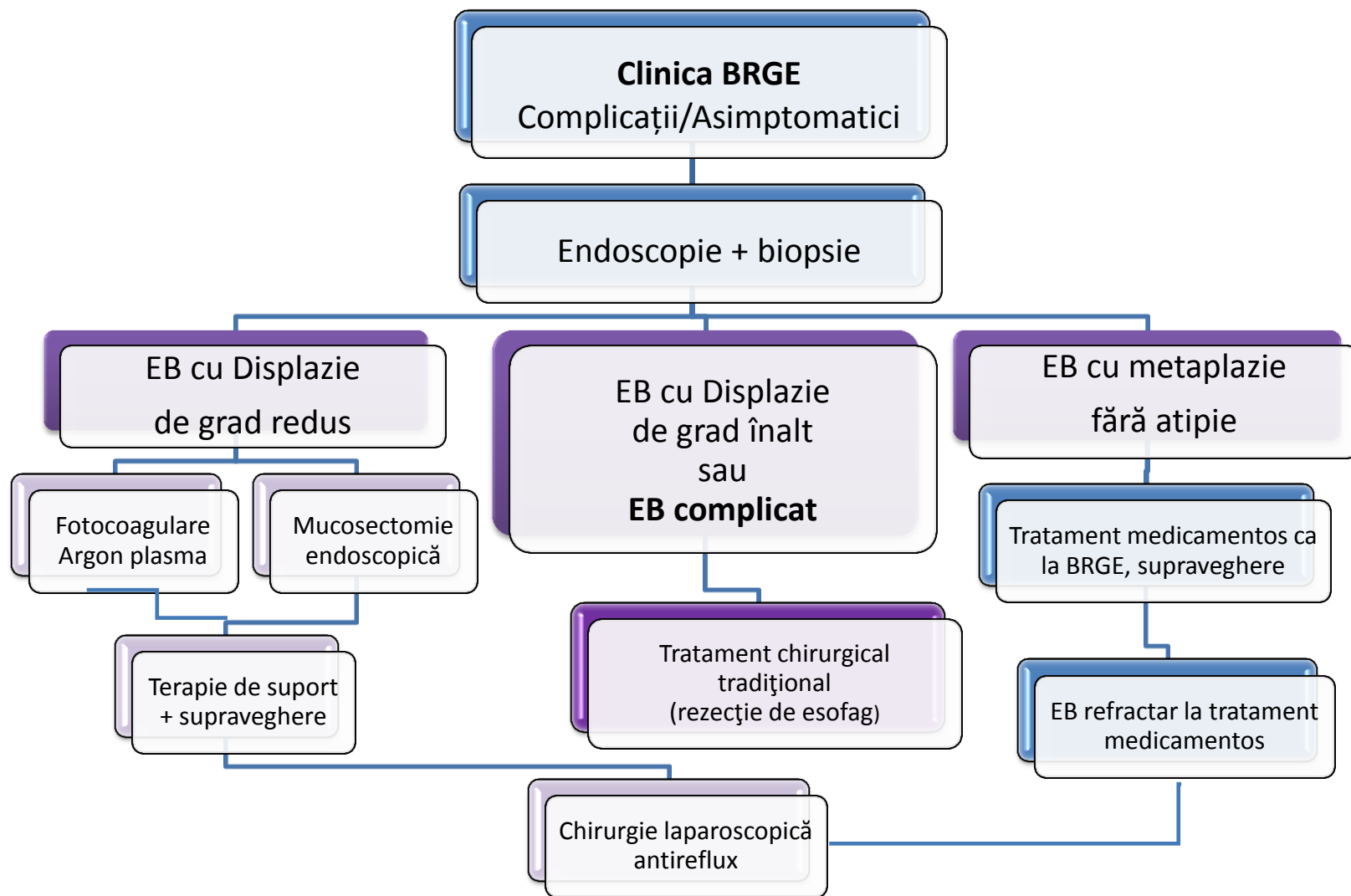


Figura 40. Algoritm de diagnostic și tratament al EB.

7.3 Rezultatele tratamentul aplicat

Așa dar, în conformitate cu algoritmul menționat mai sus tratamentul pacienților cu EB a fost multimodal și a fost constituit atât din tratament medical direcționat spre tratamentul BRGE dar și diferite metode de tratament chirurgical: endoscopic, laparoscopic dar și clasic deschis.

Este important de menționat că numărul intervențiilor minimal invazive (endoscopice, laparoscopice) este mult mai impunător – 44 (70, 9%).

La 36 de pacienți cu metaplazie fără displazie s-au efectuat intervenții chirurgicale laparoscopice antireflux: 22 de operații tip Hill-Dor, 11 intervenții tip Hill-Nissen-Rossetti, iar în 3 cazuri a fost utilizat procedeul Hill-Toupet.

În același rând la 9 pacienți din această categorie, datorită modificărilor sugestive pentru displazie, s-a efectuat rezecții sectoriale de mucoasa.

În lotul pacienților cu metaplazie cu grad scăzut de displazie (12 cazuri) s-au efectuat 12 intervenții cu rezecția sectorială a mucoasei esofagului, iar în formele difuze extinse sa asociat și tratament local cu Argon plasma sau lazeroterapie.

Practic toți pacienții acestei grupe au suportat intervenții chirurgicale laparoscopice antireflux. Astfel, 48 (77,4%) 62 pacienți au suportat intervenții antireflux.

În 16 cazuri s-a recurs la rezecția esofagului și substituția lui cu intestin subțire sau colon. Motivul pledării pentru intervențiile chirurgicale radicale rezective cu plastia ulterioara a esofagului a fost determinat de displazia cu gradul înalt de atipie celulara - 4 cazuri. În 2 cazuri de EB s-a depistat adenocarcinom joncțional de asemenea pe fondalul displaziei severe, iar în 10 cazuri complicațiile severe ale EB ca ulcerul sau stenoza JEG.

Postoperatoriu au decedat 2 pacienți, astfel, letalitate postoperatorie constituind 3,22%. Cauza nemijlocită a deceselor a fost determinată de dehiscența suturilor anastomozei complicată cu procese septico-purulente mediastinale și pleuro-pulmonare.

Generalizând, în comparație, prin analiza materialului propriu putem afirma că în perioada anilor 1995-2014, în clinică, a fost introdus algoritmul de diagnostic și tratament precum și implementarea pe scară largă a metodelor de tratament miniminvazive endoscopice și laparoscopice. Rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului multimodal al pacienților cu EB sunt controlabile și comparabile și este evidentă necesitatea includerii precoce a metodelor de tratament endoscopic și laparoscopic al BRGE.

Concluzii

1. Incidența adenocarcinomului esofagian și de JEG 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 (MIS) la nivelul esofagului inferior, indiferent de lungimea segmentului de EB, constituie un risc relativ crescut de evoluție spre adenocarcinom esofagian, de aceea este necesară supravegherea clinică și endoscopică în conformitate cu protocoalele clinice internaționale pentru depistarea la timp a displaziei apărute și întreprinderea măsurilor necesare.
3. Diagnosticul EB are la bază colaborarea perfectă între endoscopist și anatomopatolog. Concluzia patomorfologului este în deplină măsură dependentă de locul prelevării țintite a biopsatului, iar utilizarea metodelor noi endoimagistice pentru precizarea diagnosticului și locul biopsiei vine cum nu se poate mai bine să amelioreze acest lucru.
4. Intervenția chirurgicală miniminvasivă (laparoscopică) a BRGE refractară la tratament medical, în asociere cu un tratament endoluminal multimodal, la necesitate, ar constitui un standard optimal în prevenirea dezvoltării complicațiilor severe a acestei patologii, în primul rând al EB .
5. Rezecția esofagiană pentru adenocarcinom, depistat în stadiu precoce, are șanse incomparabil mai bune să fie radicală, comparativ cu rezecția în stadii avansate; astfel, rezultatele la distanță și supraviețuirea la 5 ani după rezecție sunt mult mai bune. Operația de elecție fiind rezecția esogastrică în bloc (esofagectomie totală și gastrectomie subtotală polară superioară) cu limfadenectomie pe 3 niveluri (abdominal, toracic și cervical).
6. 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 *în situ* diagnosticat preoperatoriu.

7. Realizarea unor studii epidemiologice pe un număr mare de subiecți ar permite obținerea estimărilor corecte referitoare la incidența EB, a riscului de evoluție spre adenocarcinom, ce ar putea cuantifica legătura dintre reflux, BRGE, EB și cancer. De asemenea, studii randomizate ar putea stabili beneficiul din punctul de vedere al raportului cost-eficiență, al programelor de monitorizare a EB în arealul nostru geografic.

Recomandări pentru medicii specialiști:

- Pacienții cu esofag Barrett vor fi supravegheați prin examen clinic și endoscopic cu prelevarea probelor de biopsie în conformitate cu protocoalele clinice naționale și instituționale
- Implementarea protocolului național al BRGE va duce la sistematizarea tratamentului medical al BRGE, consultul chirurgului la refractaritatea tratamentului medical pentru stabilirea indicațiilor către intervenția chirurgicală - sunt câțva pași concreți care vor ameliora rezultatele diagnosticului corect al BRGE și vor permite evitarea complicațiilor evolutive în cadrul maladiei.
- Pentru evitarea confuziei dintre displazie și inflamație este necesar de a administra o cură de tratament medical (4-6 săptămâni) cu examen endoscopic și morfologic repetat.
- Pacienții cu EB asociat cu displazie de grad scăzut (LGD) vor fi supravegheați clinic (tratament medical al BRGE) și prin examen endoscopic în fiecare an.
- Pacienții la care 2 endoscopii consecutive (la 3 luni interval de timp) nu au arătat displazie, se supraveghează prin examen endoscopic o dată la 3 ani. La reapariția displaziei, trebuie efectuată o nouă endoscopie cu prelevare extensivă de probe de biopsie, în special din ariile cu neregularități ale mucoasei.
- Tratamentul pacienților cu EB asociat cu displazie de grad sever (HGD) necesită a fi individualizat. Dacă există neregularități ale mucoasei, acestea ar trebui evaluate prin EMR pentru a determina dacă există o invazie a submucoasei. Supraveghere endoscopică la fiecare 3 luni. Mult mai insistent asupra tratamentului chirurgical multidimodal endoluminal cu procedee miniminvasive antireflux sau la avansare procesului – rezecția esofagului distal cu JEG.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE :

1. Abrahao LJ JR, Lemme EM, Carvalho BB, etc. Relationship between the size of hiatal hernia and esophageal acid exposure time in erosive and non-erosive reflux disease. *Arq Gastroenterol.* 2006, Jan-Mar, vol.43(1), p.37-40.
2. Ackroyd R. și colab. Surveillance of Barrett's esophagus: a need for guidelines? *Dis Esoph,* 1997. 10, pp. 185-189.
3. Alderson D., Welbourn C.R. Laparoscopic surgery for gastro-oesophageal reflux disease. *J. Gut.* 1997, vol.40, №5, p.565-567.
4. 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.
5. Amano Y. Chromoendoscopic diagnosis of Barrett's esophagus *Nippon Rinsho.*2005;63(8):1416-9.
6. Armstrong D. Monnier Ph. Nicolet M, Blum AL. Savary M. Endoscopic assessment of oesophagitis. *Gullet* 1991; 1: 63-67.
7. Atkinson M. și colab. The early diagnosis of oesophageal adenocarcinoma by endoscopic screening. *Eur J Cancer Prevention,* 1992. 1, pp. 327-330.
8. 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.
9. Bampton PA, Schlothe A, Bull J, et al. Improving surveillance for Barrett's oesophagus. *BMJ.* 2006; 332(7553): 1320-3.
10. Barrett N. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery (St. Louis),* 1957. 41, pp. 881-894.
11. Benassai G, Mastroilli M, Quarto G, Galloro G, etc. Laparoscopic antireflux surgery: indications, preoperative evaluation, techniques, and outcomes. *Hepatogastroenterology.* 2006, Jan-Feb, vol.53 (67), p.77-81.
12. Borri E.J., Goldwater L. Columnar lined esophagus: assesments of etiology and treatment. *J Thorac Cardiovasc Sury,* 1976. 71, p. 825.

13. Bremner R.M., Bremner C.G. Barrett's esophagus – radiological features in 100 cases. *South Afr Med J*, 1990. 78, p.660.
14. Bremner R.M. și colab. Pharyngeal swallowing: The major factor in clearance of esophageal reflux episodes. *Ann Surg*, 1993.218, p. 364.
15. Brown LF, Goldman H, Antonioli DA: Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1984, 8: 899.
16. Cameron A.J., Lomboy C.T. Barrett's Esophagus: Age, Prevalence, and Extent of Columnar Epithelium. *Gastroenterol*, 1992. 103/4, pp. 1241-1245.
17. 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.
18. Cameron A.J. și colab. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 1985. 313, p. 857.
19. Castell DO, Johnston BT. Gastroesophageal reflux disease: current strategies for patient management. *Arch Fam Med*, 1996; 5:221-227.
20. Castell Donald. My Approach to the difficult GERD patient. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* June 1999; vol. 11(suppl.1): S19-S23.
21. Caygill C.P.J. et al. The UK National Barrett's Oesophagus Registry: a study between two centres. *Eur J Cancer Prevention*, 1998. 7, p. 161-164.
22. Champion C, Richter JE, Vaezi MF. Duodenogastroesophageal reflux: relationship with pH and importance in Barrett oesophagus. *Gastroenterology* 1994, 107: 747-54
23. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus*. 2007; 20(1): 36-42.
24. Chandrasoma P., DeMeester T. GERD. Reflux to Esophageal Adenocarcinoma. Elsevier, 2006.

25. Chandrasoma P.T. Diagnostic Atlas of Gastroesophageal Reflux Disease. A new histology-based method. Elsevier 2007, 92.
26. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y. Histology of the gastroesophageal junction. An autopsy study. Am. J. Surg. Pathol. 2000, 24: 402-9.
27. Chang JT, Katzka DA. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, and esophageal adenocarcinoma. Arch Intern Med.2004;164(14):1482-8.
28. 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.
29. Christensen J, Roberts RL. Differences between esophageal body and lower esophageal sphincter in mitochondria of smooth muscle in opossum. Gastroenterology. 1983;85:650–656.
30. Clark G.W.și colab. Is Barrett's metaplasia the surce of adenocarcinoma of the cardia? Arch Surg, 1994. 129, p. 609.
31. Collins B.J. și colab. Clinical profile in Barrett's esophagus: who should be screened for cancer? Hepato-Gastroenterol, 1991. 38, pp. 341-344.
32. Conio M.și colab. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. Gut, 2001. 48, p. 304-309.
33. Constantinoiu S, Bîrlă R, Copcă N, Iosif C. Adenocarcinomul de joncțiune esogastrică. Manual. București, 2008; 978-973-162-017-6, p.122.
34. Cooper B.T., Barbezat G.O. Barrett's oesophagus: a clinical study of 52 patients. QJ Med, 1987. 62, p. 977.
35. Copăescu C. Tratamentul laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian. București: Celsius, 2012, p.166.
36. Crane SJ, Richard Locke G. 3rd, Harmsen WS. The changing incidence of esophageal and gastric adenocarcinoma by anatomic sub-site. Aliment Pharmacol Ther.2007 Feb 15; 25(4):447-53.

37. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc.* 1991, 1(3):138-43.
38. Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes S C., Makiewicz S., Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication:preliminary report. *Surg Laparosc. Endosc.* 1991, vol.1, p.138-143.
39. Delattre JF, et al. Functional anatomy of the gastroesophageal junction. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):241–260.
40. 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.
41. Dickman R, Mattek N, Holub J, Peters D, Fass R. Prevalence of Upper Gastrointestinal Tract Findings in Patients With Noncardiac Chest Pain Versus Those With Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)-Related Symptoms: Results from a National Endoscopic Database. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jun, vol. 102(6), p.1173-9.
42. Dixon M.F Gastrointestinal epithelial neoplazia.Vienna revizited.*Gut.*2002,1,p 130-131.
43. Fass R, Malagon I, Schmulson M. Chest pain of esophageal origin. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:376–380
44. Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, eds. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:157–166.
45. 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.
46. Fiorucci S.și colab. Effect of omeprazole on gastroesofageal reflux in Barrett’s esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1989. 84, p. 1263.

47. Fitzgerald RC. Complex diseases in gastroenterology and hepatology: GERD, Barrett's, and esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(6):529-37.
48. Frierson HF: Histology in the diagnosis of reflux esophagitis. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1990, 19: 631-44.
49. Gavrilu D. Elemente de anatomie chirurgicală a esofagului. În: *Patologie digestivă superioară – Bolile esofagului.* București: Ed. Metropol; 1994.
50. Geboes K, De Wolf-Peeters C, Rutgeerts. Lymphocytes and Langerhans cells in the human oesophageal epithelium. *Virchows Archiv* 1983, 401: 45-55.
51. Geboes K, Desmet V, Van Trappen G. Vascular changes in the esophageal mucosa: an early histologic sign of esophagitis. *Gastrointest. Endosc.* 1980, 80: 29.
52. Gerhardt D, et al. Human upper esophageal sphincter pressure profile. *Am J Physiol.* 1980;239(1):G49–52.
53. Gilchrist A.M. și colab. Barrett's esophagus: Diagnosis by double contrast esophagography. *Am J Radiol*, 1988. 150, p. 97.
54. Gillen P. și colab. Experimental columnar metaplasia in the canine esophagus. *Br J Surg*, 1988. 75, p. 113.
55. Goyal R, Sivarao D. Functional anatomy and physiology of swallowing and esophageal motility. In: Catell OD, Richter JE, eds. *The Esophagus*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:24–26.
56. 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.
57. 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.

58. Haggitt R.C. și colab. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol*, 1978.70, pp. 1-5.
59. Hameeteman W. și colab. Barrett's esophagus: Development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterol*, 1996. 96, pp. 1249-1256.
60. 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.
61. Hassall E.și colab. Barrett's oesophagus in childhood. *Gastroenterol*, 1985. 89, p. 1331.
62. Hirschovitz BJ. A critical analysis with appropriate controls of gastric and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991, 101: 1149-58.
63. Hornby PJ, Abrahams TP. Central control of lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Med*. 2000;108(suppl 4a):90S–98S.
64. Jessurun J, Yardley JH, Giardiello FM. Intracytoplasmic plasma proteins in distended esophageal squamous cells (balloon cells). *Mod. Pathol*. 1988, 1: 175-181.
65. Jocu I, Popescu EA. Anatomia regiunii esofago cardio tuberozitare. În: *Patologia jonctiunii esofago-gastrice*. București, Ed. Medicală; 1982.
66. Johnson D, Cattau EL. World Literature Review. GERD, DGER or both in Barrett oesofagus. *Am J Gastroenterol* 1997, 92: 903-4
67. Johnson D.A.și colab. Esophageal acid sensitivity in Barrett's oesophagus. *J Clin Gastroenterol*, 1987. 9, p. 23.
68. Kahrilas P.J. și colab. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterol*, 1988. 94, pp. 73-80.
69. Kahrilas P.J., Gastroesophageal reflux disease. *JAMA*. 1996, vol.276, p.983-988.
70. Karvelis K.C.și colab. Barrett's esophagus: decreased esophageal clearance shown by radionuclide esophageal scintigraphy. *Radiology*, 1987. 162, p. 97.

71. Katz PO. Review article: the role of non-acid reflux in gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14: 1539-51.
72. Kilgore SP, Ormsby AH, Gramlich TL. The gastric cardia: fact or fiction? *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95: 921-4.
73. Krishnamurthy S., Dayal Y. Pancreatic metaplasia in Barrett's esophagus. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1995. 19, pp. 1172-1180.
74. 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.
75. Langer R, Specht K, Becker. Et al. Association of pretherapeutic expression of chemotherapy-related genes with response to neoadjuvant chemotherapy in Barrett carcinoma. *Clin Cancer Res*: 2005; 11(20):7462-9.
76. Langergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
77. 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.
78. Levine D.S. și colab. Correlation of ultrastructural aberration with dysplasia and flow cytometric abnormalities in Barrett's epithelium. *Gastroenterol*, 1989. 96, p. 355.
79. Levine M.S.și colab. Barrett's esophagus: Reticular pattern of the mucosa. *Radiology*, 1983. 147, p. 663.
80. Lieberman-Mefferet, D. Clinically oriented anatomy, embryology and histology. in: G.A. Patterson, J.D. Cooper, J. Deslauriers, (Eds.) *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*. 3rd edition. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia; 2008: 10–27.

81. 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.
82. 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.
83. McEntee G.P. și colab. An evaluation of surgical and medical treatment of Barrett's esophagus. *Gullet*, 1991. 1, pp. 169-172.
84. 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.
85. Menke-Pluymers M.B.E. și colab. Outcome of surgical treatment of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut*, 1992. 33, p. 1454-1458.
86. Meyer W.și colab. Barrett's esophagus following total gastrectomy. *Endoscopy*, 1979. 2, p. 121.
87. Miros M.și colab. Only patients with displasia progress to adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*, 1991.32, p.1441.
88. Murat Toruner, Irfan Soykan, Arzu Ensari, et al. Barrett's Esophagus: Prevalence and its Relationship with Dyspeptic Symptoms *J Gastroenterol Hepatol*, May 2004: 19(5):535-40.
89. Nandurkar S., Talley N.J. Surveillance in Barrett's oesophagus: a need for reassessment? *J Gastroent Hepat*, 1998. 13, pp. 990-996.
90. 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.
91. Oberg S, Clark GW, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Update of pathophysiology and management. *Hepato- gastroenterology*. 1998;45:1348-1356.
92. Oesophageal cancer mortality statistics (online) In: Cancer research UK, 2006.www.info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/oesophagus/mortality/ – Accesat: 30 august 2006.

93. Orlando R.C. și colab. Electrical potential difference measurements in esophageal disease. *Gastroenterol*, 1982. 83, pp. 1026-1032.
94. Orringer MB. Anatomy and Physiology of esophagus. In Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, Ed. 16, WB Saunders, Philadelphia, 2000.
95. Ortiz A. și colab. Conservative treatment versus antireflux surgery in Barrett's esophagus: Long term results of a prospective study. *Br J Surg*, 1982. 83, pp. 1026-1032.
96. Paull A., Trier J.S., Dalton M.D., et al. The histologic spectrum of Barrett s esophagus. *N Engl J Med*, 1976. 295, p. 476-480.
97. Petterson GB, Bombeck CT, Nyhus LM. The lower esophageal sphincter: Mechanism of opening and closure. *Surgery* 1980;88:307–314.
98. Reid B.J. și colab. Endoscopic biopsy candetect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in esophagus without grossly recognizable neoplastic lessions. *Gastroenterol*, 1988. 94, pp. 81-90.
99. Resnick MB, Finkelstein Y, Weissler A. Assessment and fiagnostic utility of the cytotoxic T-lymphocyte phenotype using the specific markers granzyme-B and TIA-1 in esophageal mucosal biopsies. *Human Pathol*. 1999, 30: 397-402.
100. Rice T.W. și colab. Surgical management of high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1993.88, pp. 1832-1836.
101. Robertson C.S.și colab. Value of endoscopic surveillane in the detection of neoplastic changes in Barrett's oesophagus. *Br J Surg*, 1988. 75, p. 760.
102. Robertson D.și colab. Patterns of acid reflux in complicated esophagitis. *Gut*, 1987. 28, p. 1484.
103. Sagar P.M.și colab. Regression and progression of Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Br J Surg*, 1995. 82, pp. 806-810.

104. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et.al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gasroenterology* 2006 Nov; 131(5): 1392-9.
105. 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.
106. Sital RR, de Rooij FW. Et al. Barrett's esophagus is associated with reflux of secondary bile acids into the esophagus. *Gastroenterology*. 2005; 128 (suppl 2): A-34.
107. Skinner D.B.și colab. Barrett's oesophagus: comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg*, 1983. 198, p. 554.
108. Skinner DB, Belsey RH: Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia: long-term results with 1,030 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967, 53:33-54
109. Sontang S.J. și colab. Lansoprazole prevents recurrence of erosive reflux esophagitis previously resistant to H2-RA therapy. *Am J Gastroenterol*, 1986.91, p. 1758.
110. 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.
111. Spechler S.J. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology* 2004. 126, pp. 567-575.
112. Spechler S.J. The columnar-lined esophagus. History, terminology, and clinical issues. *Gastroenterol Clin North Am*, 1997. 26, pp.455-466.
113. Spechler S.J.și colab. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus: an overrated risk? *Gastroenterol*, 1984. 87, p. 927.
114. 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.
115. Stein H.J. și colab. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993. 105, p. 107.
116. Stein HJ, Kauer W, Feussner H. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate. *Hepatogastroenterology* 1999, 46: 66-73
117. Steup W.H. și colab. Tumors of the esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996. 111, pp. 85-95.
118. Stoltey J, Reeba H, Uilah N, Sabhaie P, Gerson L. Does Barrett's Oesophagus Develop Over Time in Patients With Chronic Gastroesophageal Reflux Disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(1):83-91.
119. Storr M, Meining A, Allescher HD. Pathophysiology and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis*. 2000; 18: 93–102.
120. Streitz G.M. și colab. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg*, 1991. 213, pp. 122-125.
121. Topart P. și colab. Long-term effects of total fundoplication on the myotomized esophagus. *Ann Thorac Surg*, 1992. 54, pp. 1046-1052.
122. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastro-esophageal reflux in complicated Barrett esophagus. *Surgery* 1995, 117:699-704.
123. Weinstein WM, Bogoch ER, Bowes KL: The normal human esophageal mucosa: a histological reappraisal. *Gastroenterology* 1975, 68: 40-44.
124. Wessex Institute - Report to the Development and Evaluation Committee No.102 Surveillance of Barrett's Oesophagus. September 1999.
125. Westhoff B, Brotze S, Weston A, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high- risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc*. 2005 Feb; 61 (2):226-231.
126. Whitehead R: Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. WB Saunders Company Fifth Edition 1997: 6-22.

127. Williamson W.A. și colab. Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa. *Ann Thorac Surg*, 1990. 49, pp. 537-541; discussion 541-542.
128. Williamson W.A. și colab. Barrett's ulcer: a surgical disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992. 103, p. 2.
129. Wright T.A. și colab. Cost-effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut*, 1996. 39, p. 574-579.