

## TRATAMENTUL ETAPIZAT AL BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ASOCIAT CU ESOFAG COLUMNAR METAPLAZIAT

Sergiu Ungureanu<sup>1</sup> – conf. univ., dr. șt. med.,  
Viorel Istrate<sup>1,2</sup> – asist. univ., dr. șt. med.,  
Doina Fosa<sup>1</sup> – doctorand,  
Natalia Șipitco<sup>1</sup> – conf. univ., dr. șt. med.

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie nr. 4,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

<sup>2</sup>Centrul Medical „Excellence”

tel.: +373 68023509, doina\_liulica\_a@mail.ru

### Rezumat

Metaplazia columnară, inclusiv esofagul Barrett, în porțiunea distală a esofagului reprezintă risc oncologic avansat și predispoziție pentru dezvoltarea adenocarcinomului esofagian. Tactica de tratament și conduita medicală a bolnavilor cu esofag columnar metaplaziat (ECM) continuă să fie obiectul discuțiilor specialiștilor în domeniu. Progresul tehnic oferă tehnologii perfecționate și metode sigure de eradicare endolumenală miniminvasivă a metaplaziei mucoasei esofagului. Articolul dat reprezintă o evaluare a tratamentului a trei bolnavi cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE) asociată cu ECM. În prima etapă a fost aplicată eradicarea endoscopică (ablația cu argon-plazmă) a ariilor de metaplazie columnară din porțiunea distală a esofagului, urmată în etapa a doua de tratamentul BRGE (fundoplicație laparoscopică). Avantajul eradicării primare (în prima etapă) a ariilor de metaplazie sunt condițiile optime de manipulare endoscopică în lumenul larg al esofagului distal până la fundoplicație, manevra chirurgicală, care restrânge posibilitatea extinderii depline a esofagului prin insuflare și accesul liber către mucoasa patologic schimbată.

**Cuvinte-cheie:** esofag columnar metaplaziat, esofag Barret, BRGE, tratament endoscopic

### Summary. Staged treatment of gastroesophageal reflux disease associated with columnar metaplasia of the esophagus

Columnar epithelial metaplasia is one of the histopathological varieties of Barrett metaplasia, that has a significant risk to develop into esophageal adenocarcinoma. The interest towards this pathology caused a reason for endless discussions amongst clinical professionals, considering the lack of a precise diagnostics and treatment management for the complete eradication of the disease and for the reduction of the risk of esophageal cancer. It is a pathology that lowers the quality of life of patients, even in case of completely resectable tumors and has a devastating economic impact following the alarming increase of its incidence around the world. This article is a review of the stage - by- stage surgical treatment (endoluminal with Argon Plasma Coagulation during the first stage and the anti-reflux laparoscopic surgical treatment during the second) in 3 patients diagnosed and treated at the PMSI Republican Clinical Hospital, in the Department of General Surgery, as a type of suitable, multimodal, etiopathogenetic approach of the columnar epithelial metaplasia of the oesophageal lining. The use of new, advanced and targeted techniques of upper digestive endoscopy and the implementation of endoluminal surgical treatment as a stage of surgical treatment in the columnar epithelial metaplasia of the oesophageal mucosa is an absolutely irreplaceable strategy for diagnostics and treatment, that is also safe, has the advantage of minimal invasion, and reduces the risk of the development and progression of Barrett metaplasia into a cancer. All of these aspects together have an obvious economic impact and significantly raise the hope and quality of life of our patients.

**Key words:** columnar lined esophagus (CLE), Barrett esophagus, GERD, endoscopic treatment

### Резюме. Этапизированное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ассоциированной с колументарной метаплазией пищевода

Цилиндрическая эпителиальная метаплазия является одной из гистопатологических форм метаплазии Бар-

retta, care reprezintă un real risc de dezvoltare a adenocarcinomului esofagului. Interesul pentru această patologie a servit drept motiv pentru discuțiile nelimitate între specialiștii din domeniu, datorită faptului că nu există un management terapeutic și diagnostic precis în vederea eradicării bolii și, în consecință, pentru reducerea riscului de cancer esofagian. Patologia, care scade calitatea vieții pacienților, este în special în cazul tumorilor rezecabile și are un impact negativ asupra economiei, datorită creșterii semnificative a prevalenței pe plan mondial. Acest articol prezintă o analiză a abordării chirurgicale (endoluminală prin Argon-Plazma Coagulare pe primul stadiu și antireflux laparoscopic chirurgical pe al doilea stadiu) la trei pacienți diagnosticați în cadrul Spitalului Clinic Republican, Departamentul de Chirurgie Generală, ca o abordare corectă, etiopatogenetică și multimodală față de displazia epitelială metaplastică a mucoasei esofagului. Aplicarea tehnicilor avansate de endoscopie superioară și realizarea tratamentului endoluminal chirurgical, ca etapă a tratamentului chirurgical la displazia epitelială metaplastică a mucoasei esofagului reprezintă o abordare absolut necesară, sigură și eficientă, care are avantajul unei intervenții minim invazive, scade riscul de progresie și recurență a displaziei Barrett în cancer. Toate componentele au un impact economic pozitiv și contribuie în mare măsură la creșterea speranței și calității vieții pacienților.

**Cuvinte cheie:** displazia epitelială metaplastică, displazia Barrett, GĂRB, endoluminală tratament

**Introducere.** Sindromul ECM constă în substituția patologică a epitelului pluristratificat scuamos din porțiunea inferioară a esofagului în epiteliu de tip columnar ca rezultat al refluxului gastroesofagian cronic cauzat de diverse patologii organice sau funcționale la nivelul joncțiunii esofagogastrice (hernia hiatală, funcționalitatea deficitară a complexului antireflux gastro-esofagian) [1,3,7]. Prezența celulelor caliciforme în mucoasa columnară survine ca o reacție de protecție a organismului împotriva agresivității peptice a sucului gastric și a acizilor biliari pe esofag. Însă, la o anumită etapă extinderea epitelului columnar devine necontrolată și patologică, exprimând metaplazie și prin succesivitate ireversibilă displazie și adenocarcinom [6]. Tehnica și tehnologiile avansate de endoscopie endoluminală (rezoluția înaltă a imaginii, magnificarea endoscopică, examinarea în bandă îngustă a luminii, postprocesarea imagistică) permit depistarea sigură a ariilor de mucoasă columnară în porțiunea distală a esofagului, suspectarea displaziei și depistarea precoce a neoplaziilor pe acest fundal, precum și biopsierea optic-ghidată, foarte precisă a zonelor cu cele mai agravate modificări patologice [4]. Evoluția tehnicilor endoscopice spre o manevrabilitate mai mare, posibilități optice perfecționate, aparate dublucanal, precum și a unităților de electrochirurgie cu regim computerizat de adaptare a caracteristicilor curentului, modalități de excizie și coagulare adaptate pentru endoscopia flexibilă, tehnici performante de ablație tisulară oferă oportunități minim invazive pentru tratamentul endoluminal prin ablație tisulară a ariilor de mucoasă metaplastică, mucozectomie a mucoasei cu schimbări displazice avansate și/sau a neoplaziilor precoce (Argon Plasmă Coagulare (APC), Laser – ablație, electroablație bipolară, rezecție endoscopică de mucoasă, disecție

endoscopică submucoasă), care substituie necesitatea rezecției de esofag reducând etapa chirurgicală la intervenție laparoscopică antireflux [1,3,7].

**Material și metode.** În clinica de chirurgie a Departamentului Educație Continuă în ultimii 3 ani (2014-2017) au fost diagnosticați și tratați 18 pacienți cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană. Tratamentul chirurgical a vizat II etapă: I etapă – tratamentul endoluminal prin diverse tehnici de rezecție topică a mucoasei esofagiene, urmat de tratamentul chirurgical laparoscopic pentru crearea unei valve antireflux în cea de-a II-a etapă. Din aceste 18 cazuri 3 pacienți au fost supuși în primă instanță tratamentului de ablație a zonelor metaplastice prin Argon Plasmă Coagulare. Descriem un caz elocvent în scop de evaluare și stabilire a unei conduite chirurgicale complexe minim invazive în metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană.

**Caz clinic.** Pacienta C.A. în vârstă de 66 ani se consideră bolnavă de aproximativ 30 ani de când a debutat și a evoluat pirozisul și regurgitațiile de la un simplu disconfort postprandial la persistența durerilor retrosternale și a pirozisului chiar și la administrarea medicației antacide. A primit tratament medicamentos regulat (cure 1 dată/6 luni) în primii 10 ani, ulterior a câte o tablă. Lanzoprazol 30 mg/zi asociat cu suspensie de Almagel în crize algice, însă fără efect benefic de durată. S-a adresat desinstător la IMSP Spitalul Clinic Republican, unde în urma examenului clinicoparaclinic a fost stabilit diagnosticul de Hernie hiatală mixtă cu suspecție la metaplazia Barrett, motiv pentru care la examenul FEGDS videoasistat din 03.08.2016 au fost prelevate 4 segmente de epiteliu suspect (Figura 1).

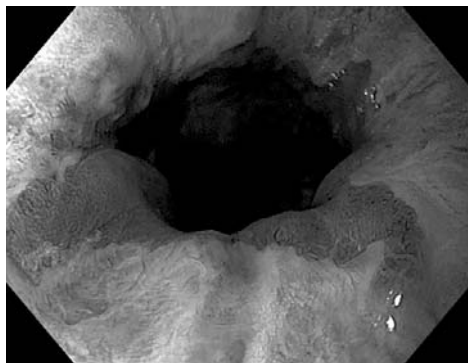


Figura 1. Esofag columnar metaplaziat

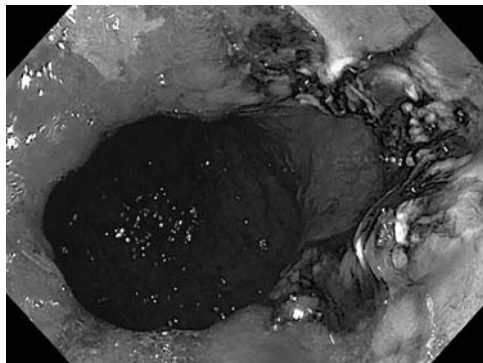


Figura 2. Ablația prin argon-plazmă coagulare

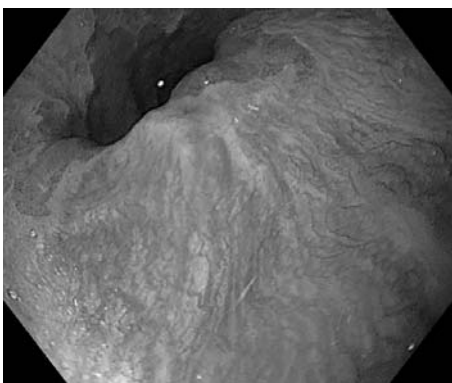


Figura 3. Regenerare completă postablație

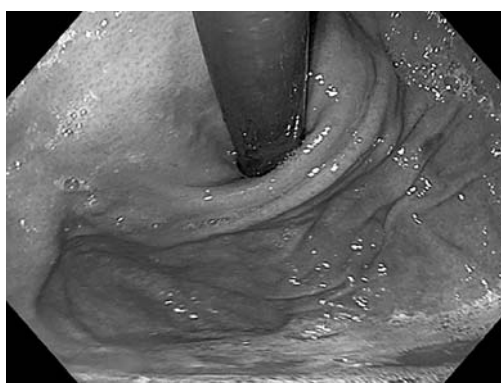


Figura 4. Aspect endoscopic postfundoplicație

Rezultatul examenului histopatologic (nr. 453 din 03.08) a confirmat metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană. La data 17.08 în mod programat a fost aplicat tratamentul endolumenal cu ablația zonelor metaplaziate prin Argon Plasmă coagulare (Figura 2). A urmat 3 săptămâni de tratament medicamentos (inhibitori ai pompei de proton, gastroprotectoare și prokinetice) și regim dietetic. FEGDS videoasistată din 09.09.2016 relevă epitelizare completă a zonelor de ablație (Figura 3). Pacienta s-a aflat ulterior la tratament medicamentos până la data 07.12.2016 când a fost internată în mod programat în IMSP Spitalul Clinic Republican, secția chirurgie generală pentru cea de-a II etapă intervențională – operația laparoscopică antireflux. La internare starea generală de gravitate medie cu predominarea tabloului clinic de hernie hiatală. AGS: Hb=109, er=3,5, leu=7,4, urograma, rx toracică, ECG, rezultatele biochimice – cu modificări neînsemnate de vârstă: hipertrofie moderată de ventricul stâng, glu=6,1. În mod programat, după o pregătire preoperatorie conform standard la data 09.12.2016 s-a intervenit chirurgical laparoscopic: s-a decurs la visceroliza periesofagiană (dat fiind prezența unui proces aderențial avansat) cu mobilizarea pilierilor diafragmali și reducerea conținutului herniar (fundul gastric) din mediastin și aplicarea crurorafiei posterioare cu fundoplicație procedeul Hill-Lortat-Jacob în varianta modificată (270°, fundopli-

cație anterioară, Figura 4). Evoluția postoperatorie în staționar fără particularități, pacienta fiind externată la domiciliu la a 4-a zi postoperator.

**Rezultate.** În baza tacticii aplicate s-a obținut eradicarea completă a ariilor de metaplazie columnară în esofag într-o singură ședință endoscopică la toți trei pacienți. Control endoscopic pentru verificarea mucoasei columnare restante postablație în esofag la toți pacienții s-a efectuat în mediu la o lună postablație. Date pentru mucoasă columnară restantă sau recidivantă nu s-au determinat. Complicații postablație nu s-au obținut. Pacienților în decurs de 21 zile postablație li s-a administrat regim dietetic și tratament medicamentos acidosupresiv. Etapa a doua chirurgicală a fost indicată după confirmarea radicalității eradicării mucoasei columnare metaplaziate, a epitelizării depline a plăgilor posatablative și confirmării lipsei complicațiilor. S-a aplicat fundoplicație laparoscopică procedeul Hill-Dor - 2 cazuri și Hill-Lortat-Jacob într-un caz. Procedurile de ablație nu au constituit dificultăți de manipulare laparoscopică în zona esofago-hiatală în timpul fundoplicației. Controlul eficacității fundoplicației s-a efectuat radiologic și endoscopic, în mediu la 30 de zile, la toți pacienții – fără particularități patologice și de compromitere a tranzitului esofagogastric.

**Discuții.** Esofagul Barrett (EB) reprezintă substituția de diferită lungime a epiteliului tipic esofagian

cu epiteliu columnar, depistată endoscopic și confirmată patomorfologic prin prezența epiteliului de tip intestinal în zona de metaplazie.

Evoluția naturală a schimbărilor meta-displazice în mucoasă, în esofagul columnar metaplaziat evoluează conform succesivității: metaplazie - displazie grad minor (DGM) - displazie grad avansat (DGA) - neoplazie (adenom, adenocarcinom). Procesul este ireversibil inclusiv de la etapa metaplaziei. În plan de management terapeutic este important de a evidenția 3 grupe (la prima etapă) ale evoluției metaplaziei columnare din esofagul distal, care și determină tactica de tratament: (1) metaplazia columnară în esofagul distal – ECM (EB) displazie grad minor, (2) ECM (EB) displazie grad avansat - adenom-adenocarcinom T1a (m-cancer) - T1sm1, (3) sm-cancer T1 sm 2-3 – cancer avansat. Gruparea pacienților este făcută în baza schimbărilor endoscopice vizibile la endoscopie în lumină albă, rezoluție standard (WLE-SD) și diferențiate în tehnici de endoscopie avansată (Endoscopie cu rezoluție înaltă (HD), endoscopie de magnificare (EM) ZOOM (x300) și/sau Near Focus (x170), endoscopie în bandă îngustă (NBI, NBI+, iScan, FACE) și după verificare patomorfologică a biopsiilor endoscopice. Importantă este biopsierea optic-ghidată (EM-NBI) a ariilor cu cele mai avansate schimbări ale pattern-ului foveolar și al microstructurii vasculare.

Opțiuni largi de tratament sunt disponibile actualmente în funcție de gradul de evoluție a procesului: de la supravegherea endoscopică periodică, la tehnici endoluminale miniminvasive și, în cazul cancerului invaziv, chirurgie laparoscopică sau deschisă, cu rezecție conform securității oncologice și limfo-disecției. Fundamentarea științifică a aplicabilității concrete a tehnicilor de tratament constă în corelația certă a riscului afecțiunii limfatică în funcție de profunzimea invaziei [3]. Dificultatea principală o constituie aprecierea profunzimii invaziei neoplazice în timpul endoscopiei. Sunt utilizate trei criterii de bază: (1) Evidențierea endoscopică a tipului morfologic al leziunii precoce conform Clasificării de la Paris a leziunilor neoplazice superficiale ale tractului gastro-intestinal (2002) [4], (2) liftingul endoscopic injectabil submucos și (3) criteriile endosonografice. Criterii orientative, vizibile, începând cu etapa diagnostică exprimă forma morfologică a leziunii [5].

Mucozectomia, ca metodă de exereză endoscopică intraluminală a mucoasei alterate sau a neoplaziilor precoce subânțelege 2 tehnici endoscopice fundamentale: (1) rezecția endoscopică de mucoasă și (2) disecția endoscopică submucoasă. Ideală este mucozectomia *en bloc*, care se obține prin rezecția endoscopică de mucoasă în leziunile sub 20 mm dia-

metru maxim superficial și prin disecție endoscopică de submucoasă (DES) pentru leziunile mai mari de 20 mm. Vizând extinderea frecventă a mucoasei Barrett pe suprafețe mai mari de 20 mm, disecțiile extinse, mai ales DES circulare induc frecvent complicații grave (perforații și stenoze). Pentru evitarea acestora aplicăm DES pe etape: exereza maximum a 1/3 suprafața circular-afectată pe un segment de maximum 50 mm, în etape la interval de 2 luni, evitând astfel stenoza lumenului postmucozectomie. Reeșind din argumentul ireversibilității schimbărilor patologice în succesivitatea metaplazie-displazie-cancer, practicăm o tactică mai agresivă în cadrul primului grup de bolnavi (EB metaplazie-DGM) și indicăm în toate cazurile tehnica endoscopică de ablație hibrid (combinată cu lifting injectabil submucos) a ariilor de mucoasa Barrett cu Argon-Plazma. Conștientizăm riscul cancerogenezei pe fundal de "glande esofagiene îngropate", dar pare a fi minim și necesită studii prospective, la distanță.

Decizia definitivă despre radicalitatea rezecției endoscopice este definită patomorfologic în cazurile rezecției *en bloc*, și este certă pentru EB segment ultrascort ( $\leq 20$  mm). Indiferent de volumul ablației, vizând riscul cancerogenezei din "glandele esofagiene îngropate", pacienții după ablația cu argon-plazmă nu sunt excluși din programul de supraveghere a pacienților cu esofag Barrett. Supravegherea pacienților după REM pe fragmente, din considerente de risc sporit de recidivă, de asemenea, nu sunt excluși din programul de supraveghere. Examinarea endoscopică a pacienților după rezecții R0 *en bloc* se face la 6 luni pentru a confirma lipsa țesutului neoplazic sau displazic restant și a complicațiilor tardive postoperatorii (deformații, stenoze, recidive) și la un an pentru a exclude recidivele.

Etapă endoscopică endoluminală rezolvă controlat sindromul de ECM în modalitate miniminvasivă și organomenajantă, astfel favorizând etapa chirurgicală către abordul laparoscopic antireflux. Tactica expusă exclude factorul traumatizant prin chirurgie deschisă și necesitatea rezecției de esofag.

Prezența datelor pentru cancer invaziv pe fundal de esofag Barrett exclude tratamentul endoscopic endoluminal și impune indicații pentru chirurgie laparoscopică sau deschisă cu rezecția de esofag în limitele securității oncologice și a limfo-disecției.

### Concluzii

1) Etapizarea endoscopico-laparoscopică a tratamentului bolnavilor cu boala de reflux gastro-esofagian asociată cu esofag columnar metaplaziat exclude varianta traumatizantă a tratamentului chirurgical în cazuri cu risc oncologic avansat (displazie avansată, neoplazii precoce).

2) Tratamentul endoscopic endoluminal (ablație, mucozectomie) este aplicat în funcție de severitatea schimbărilor mucoasei metaplaziate.

3) Oportunitatea tratamentului endoscopic endoluminal în prima etapă curativă sunt condițiile optime de manipulare și accesul liber la mucoasa alterată, până la modificarea chirurgicală a anatomiei jonționale prin fundoplicație, precum și posibilitatea controlului postablativ (postrezețional) a radicalității eradicării mucoasei columnar-metaplaziate din esofag.

#### Bibliografie

1. Conio M. și colab. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut*, 2009. 48:304-309.
2. Istrate V., Mucozectomia endoscopica si disectia endoscopica submucoasa in tratamentul formatiunilor displazice si neoplazice ale mucoasei tractului digestiv auto-ref. tezei de doctor in med., Editură: Chisinau, Data creării: 2012, Format: 30 p., Limba: Română Sursă de date: 373SUO.
3. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297610/>, Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Esophageal Cancer: clinical efficacy and impact. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2007 Sep;108(5):246-52.
4. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. <http://www.worldendo.org/wp-content/uploads/2016/03-/Paris-Classification2000.pdf>
5. Kato H, Haga S, Endo S, Hashimoto M, Katsube T, Oi I, Aiba M, Kajiwara T. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. *Endoscopy*. 2001 Jul; 33(7):568-73.
6. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I., PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Jul-Sep;29(3):138-141. doi: 10.1590/0102-6720201600030003. PMID:2775977.
7. Calvet X., Oesophageal disease: gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus, achalasia and oesinofylic oesophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Sep;39 Suppl 1:47\_52 doi: 10.1016/S0210-5705(16)30174-1. PMID: 27888864.