

ESOFAGUL COLUMNAR METAPLAZIAT: ACTUALITATEA PROBLEMEI

**Doina Fosa – medic chirurg, doctorand, Catedra de chirurgie nr. 4,
USMF „Nicolae Testemițanu”**

tel. +37368023509, e-mail doina_liulica_a@mail.ru

Rezumat

Metaplazia columnară de epitelii al mucoasei esofagiene este caracterizată drept o stare precanceroasă ce se dezvoltă ca rezultat al bolii de reflux gastroesofagian. Evoluția acesteia în timp spre displazie reprezintă risc oncologic avansat și predispune 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, iar progresul tehnic,

actualmente, oferă tehnologii perfecționate și metode sigure de eradicare endoluminală miniminvasivă a metaplaziei mucoasei esofagului. Articolul dat reprezintă o evaluare a diagnosticului și tratamentului chirurgical complex la bolnavii cu boala de reflux gastro-esofagian complicată cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană.

Cuvinte-cheie: esofag, metaplazia columnară de epiteliu, diagnostic, tratament

Summary. Columnar metaplasia of the esophagus: actuality of the problem

Columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa is known as a pre-malignant medical condition that develops as a result of the gastro-esophageal reflux disease. Its gradual evolution towards dysplasia represents an advanced oncological risk and predisposes towards the development of esophageal adenocarcinoma. The treatment approach and medical conduct of patients with columnar metaplasia of the esophagus (CME) continues to be a subject of discussion for specialists in the field, and currently, the technical progress provides improved advanced technologies and safe methods of minimally invasive endoluminal eradication of metaplasia of the esophageal mucosa. This article represents a clinical assessment of the diagnosis and complex surgical treatment of patients with gastro-esophageal reflux disease complicated with columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa.

Key words: esophagus, columnar metaplasia of epithelium, diagnosis, treatment

Резюме. Цилиндрическая метаплазия пищевода: актуальность проблемы

Цилиндрическая эпителиальная метаплазия слизистой оболочки пищевода характеризуется, как предраковое состояние, которое развивается в результате гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Со временем ее развитие в дисплазию представляет повышенный онкологический риск и предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода. Тактика лечения и медицинское ведение больных с цилиндрической метаплазией пищевода (ЦМП) остается предметом обсуждения в данной области, а технический прогресс в настоящее время предлагает усовершенствованные технологии и безопасные методы миниинвазивного эндолуминального устранения метаплазии слизистой оболочки пищевода. Данная статья представляет собой оценку диагностики и комплексного хирургического лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндрической эпителиальной метаплазией слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: пищевод, цилиндрическая метаплазия эпителия, диагностика, лечение

Introducere

Sindromul ECM constă în substituția patologică a epitelului pavimentos 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 [1,3,12]. Prezența celulelor caliciforme în mucoasa columnară survine ca o reacție de protejare a organismului contra agresivității peptice a sucului gastric și a acizilor biliari pe esofag, însă, nu este clar mecanismul apariției incluziilor de celule caliciforme și dezvoltarea metaplaziei intestinale caracteristice ECM. Cert este că la o anumită etapă extinderea epitelului columnar devine necontrolată și patologică, exprimând metaplazie și prin succesivitate ireversibilă displazie și adenocarcinom esofagian [13]. Tehnica și tehnologiile avansate de endoscopie endoluminală (rezoluția înaltă a imaginii, magnificația endoscopică, examinare 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]. Metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană, anterior cunoscută sub denumirea de Esofag Barrett (EB), iar actualmente ca parte componentă a acestuia (conform convingerilor de cercetare japo-

neză) constituie o problemă de interes major pentru practica și știința medicală, în primul rând, prin legătura evolutivă cu refluxul gastro-esofagian (RGE) cronic, care, datorită incidenței înalte și în continuă creștere în țările Europei Occidentale, este considerată drept maladia sec. XXI. În al doilea rând, nu mai puțin important, în această ordine de idei este și potențialul de malignizare al ECM cu asocierea displaziei și formarea adenocarcinomului esofagian.

Epidemiologie

Introducerea pe scară largă în practica cotidiană a metodelor endoscopice de diagnostic demonstrează că ECM este o constatare relativ frecventă, cu o incidență de până la 2% din totalul esofagoscopiilor și până la 10-20% din endoscopiile realizate la pacienții cu simptome ale Bolii de Reflux Gastro-Esofagian (BRGE) [2,20]. Deși nu se cunoaște prevalența sa reală, fapt datorat în bună parte cazurilor asimptomatice, ECM este identificat la aproximativ 10% dintre pacienții care se prezintă la medic pentru pirozis și cu cât mai agresivă este BRGE cu atât mai mare este incidența acestei patologii [10,12]. Pacienții cu ECM au un risc de 30-125 ori mai mare de a dezvolta adenocarcinom esofagian față de restul populației. Adenocarcinomul asociat cu ECM reprezintă cancerul cu cea mai rapidă dezvoltare la nivel mondial. Incidența acestui tip de cancer a cunoscut o creștere rapidă de-a lungul ultimelor două decade, cu o rată de creștere de aproximativ 350% la sexul masculin și

rasa albă între anii 1974 și 1997 [11,12]. Rata actuală de creștere a adenocarcinomului esofagian o depășește pe cea a oricărei alte forme de cancer, incluzând melanoamele, limfoamele și cancerul pulmonar cu celule mici [12,13]. La ora actuală este al treilea neoplasm digestiv ca frecvență și una din primele zece cauze de cancer din lume [5,6,9]. Diagnosticul adenocarcinomului esofagian descrie un prognostic nefavorabil, dar strâns legat de stadiul tumorii. Identificarea cancerului într-un stadiu precoce, precum și a stărilor precursore acestuia permite o supraviețuire de 83-90% la 5 ani [7].

Patogenie

Evoluția naturală a schimbărilor meta-displazice în mucoasă, în ECM evoluează conform succesivității: metaplazie - displazie grad minor (DGM) - displazie grad avansat (DGA) - neoplazie (adenom, adenocarcinom). Procesul este ireversibil inclusiv de la etapa metaplazie.

Morfopatologie

Actualmente, se descriu 3 tipuri de epitelii cilindric, aparținând noțiunii de ECM:

- **Tipul intestinal sau metaplazia intestinală specializată.** Acest tip reprezintă procentual majoritatea cazurilor de ECM și este asociat cu un risc crescut de displazie și malignizare, chiar și la pacienții cu ECM cu segment scurt. Specific pentru acest tip de metaplazie este *prezența celulelor caliciforme* între celulele epitelului cilindric (cu formele completă și incompletă). - **Tipul cardiac.** În acest tip de metaplazie nu există celule caliciforme, el se aseamănă cu mucoasa gastrică normală, dar sunt prezente distorsiunea glandulare, edemul și inflamația cronică. **Tipul fundic.** Este cel mai rar tip de metaplazie la adult, dar este relativ frecvent întâlnit la copii cu ECM, asemănat cu mucoasa de la nivelul fornixului.

Diagnostic

Vârsta medie a pacienților ECM constituie 56 de ani, iar din punctul de vedere al distribuției pe sex majoritatea este reprezentată de sexul masculin cu un raport de 3:1. Simptomatologia înregistrată la acești pacienți specifică mai mult pentru BRGE are un spectru larg, de la dureri retrosternale la odinofagie, regurgitații acide, vome, cele mai frecvente fiind pirozismul și disconfortul retrosternal [9,14] în formele necomplicate. Acestea fiind periodice cupate medicamentos prin preparatele antacide scad adresabilitatea pacienților în cauză la medic și nu fac decât să permită progresarea leziunilor metaplazice. Paradoxal, 25% din sunt complet asimptomatici până la instalarea complicațiilor sau acuză simptome minime ale BRGE, sugerând o sensibilitate scăzută la acid a epitelului metaplazic [10]. La instalarea complicațiilor acestea se prezintă prin pirozism persistent în ulcere,

hematemeză în hemoragii sau disfagie în stenozele esofagiene. Diagnosticarea ECM a evoluat în paralel cu perfecționarea metodelor și tehnicilor de investigație: de la simpla radioscopie baritată eso-gastrică până la metode endoscopice moderne reprezentate de endoscopia digestivă superioară, cromoendoscopie sau endoscopia cu magnificație în bandă îngustă. Un consens general în ceea ce privește evaluarea endoscopică a lungimii segmentului de ECM vizualizat a permis introducerea criteriilor Praga C&M. Aceste criterii se referă la evaluarea circumferințială (C) și la maximum de extindere al segmentului metaplaziat (M) vizualizat endoscopic ca și markeri endoscopici ai ECM, dar și pentru aprecierea gravității răspîndirii procesului pe segment lung (SL>3 cm), segment scurt (SS<3 cm) și segment ultracurt (SUS<1 cm). Mai mult, actualmente endoscopia NBI⁺ permite vizualizarea paternului foveolar, care fiind încadrată în clasificarea Guerlud (rotund, reticular, vilos și crestă) au o corelare endoscopico-morfologică vădită cu tipurile de ECM și permit un diagnostic "în avans" a asocierii/prezenței displaziei. Caracterelor endoscopice amintite odată identificate necesită următorul pas - *prelevarea biopsiilor*. Pentru că zonele metaplazice nu sunt întotdeauna evidente endoscopic, diverși autori au propus adevărate scheme și hărți, în care au precizat zonele de prelevare a biopsiilor. În general, se prelevează în cele 4 cadrane la fiecare 2 cm de epitelii modificat [19]. De asemenea, se subliniază importanța biopsiilor prelevate imediat deasupra joncțiunii scuamocilindrice, zona de risc pentru displazie și malignizare. Actualmente, examinarea endoscopică vizează un nivel „expert”, cu aplicarea tehnologiilor moderne, avansate ce permit depistarea, vizualizarea și biopsierea directă, „întită” a epitelului esofagian metaplaziat. Aceasta crește nu doar acuratețea diagnostică, dar și scade indexul cost-eficiență economică, ceea ce la fel este destul de important.

Scintigrafia are o *valoare redusă* pentru diagnosticul ECM deoarece epitelii de tip intestinal și deci cel mai susceptibil de malignizare nu captează Tc. Ecografia endoscopică este o *explorare utilă pentru diagnosticul stadial al adenocarcinomului esofagian*. Poate determina profunzimea invaziei peretelui esofagian și prezența adenopatiei mediastinale cu o acuratețe mai mare decât tomografia computerizată. Manometria și pH-metria sunt valoroase pentru evaluarea eficienței tratamentului medical și mai ales al celui chirurgical după operația antireflux, decât ca formă de diagnostic al ECM [14].

Ultimele noutăți în diagnosticul metaplaziei epiteliale columnare se bazează pe examenul imunohistochimic și molecular, imunohistochimia mucinelor, studiul anomaliilor ciclului celular, ca și modificările

genetice pot constitui metode de urmărire a progresiei displaziei. Astfel conform datelor lui Adam Bass [13] a fost certificat faptul că refluxul gastric joacă un rol în provocarea mutațiilor genetice ale ADN-lui celulelor mucoasei esofagiene, fiind identificate 26 de gene responsabile de dezvoltarea adenocarcinomului esofagian [11].

Tratamentul și managementul de supraveghere

Dacă în ultimele două decenii pentru tratarea ECM în lume existau 2 opțiuni majore: tratamentul medicamentos antacid și cel chirurgical, în ultimii ani specialiștii sunt orientați preponderent spre rezolvarea chirurgicală a refluxului gastroesofagian (ca verigă etiopatogenetică de bază în dezvoltarea ECM), iar lipsa certitudinii că intervenția chirurgicală antireflux stopează evoluția displazică a mucoasei metaplaziate a dus la direcționarea eforturilor către rezecția topică a metaplaziei prin diverse tehnici chimice, termice sau cu ultrasunet în primă etapă și operația corectivă antireflux la a doua etapă. Actualmente, în privința tratamentului, medical sau chirurgical, nu există studii randomizate, care să demonstreze că riscul de neoplazie se reduce sau dispare, cu toate că a fost observată o oarecare regresie a modificărilor histologice asociate ECM în tratamentul chirurgical antireflux [10]. Evoluția tehnicii 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 miniminvasive pentru tratamentul endoluminal prin ablație tisulară a ariilor de mucoasă metaplaziată, 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 [8,9]. Opțiuni largi de tratament sunt disponibile actualmente în funcție de gradul de evoluție a procesului: de la supravegherea endoscopică metodică, la tehnici endoluminale minim-invasive și, în cazul cancerului invaziv, chirurgie laparoscopică sau deschisă, cu rezecție conform securității oncologice și limfodisecție. Mucozectomia, ca metodă de exereză endoscopică intraluminală a mucoasei alterate sau neoplaziilor precoce subînțelege 2 tehnici endoscopice fundamentale: (1) rezecția endoscopică de mucoasă și (2) disecția endoscopică submucoasă. Ideală este mucozectomia en bloc, care se obține prin REM în leziunile sub 20 mm diametru maxim superficial și prin DES pentru leziunile mai mari de

20 mm. Vizând extinderea frecventă a ECM pe suprafețe mai mari de 20 mm, disecțiile extinse, mai ales DES circulare induc frecvent complicații grave (perforații și stenoze). Pentru evitarea acestora se aplică DES pe etape: exereza maximum a 1/3 suprafață circular-afectată pe un segment de maximum 50 mm, în etape la interval de 2 luni, evitând astfel stenoizarea lumenului postmucozectomie. În cazul lipsei datelor preliminare endoscopice pentru neoplazie de focar pe fundal de mucoasă metaplaziată este recomandată rezecția endoscopică de mucoasă (REM) pe fragmente. Displazia severă are indicație de rezecție esofagiană. 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 sunt mult mai bune [16]. Tratamentul medicamentos prin H₂-blocatori, gastroprotectoare și prokinetice rămâne metoda complementară, de susținere și „de moment” în rezolvarea refluxului gastroesofagian, fiind practic ineficientă în metaplazia deja instalată și în evoluția ulterioară a displaziei.

În plan de management terapeutic este important de a evidenția 4 grupuri (etape) ale evoluției metaplaziei columnare de la nivelul esofagului distal, care și determină tactica de tratament: 1. *Metaplazie intestinală specializată* (MIS) la biopsie: unii specialiști tratează pacienții simptomatic și repetă endoscopia peste 1-3 ani. Majoritatea specialiștilor preferă administrarea pe termen lung a H₂-blocatorilor sau chirurgia antireflux. 2. *Metaplazia columnară cu displazie de grad minor*: intervalul de screening scade la 3-6 luni. 3. *ECM cu displazie de grad avansat - adenom-adenocarcinom T1a (m-cancer) - T1sm1*: unii scad intervalul de screening la 3-6 luni, alții preferă recurgerea la esofagectomie. 4. *Cancer T1sm2-3 - cancer avansat*: toți autorii preferă rezecția esofagiană.

Gruparea pacienților este făcută în baza schimbărilor endoscopice vizibile în endoscopie avansată și după verificare patomorfologică a biopstatelor endoscopice. Important este biopsierea optic-ghidată (EM-NBI) a ariilor cu cele mai avansate schimbări ale *pattern*-ului foveolar și a microstructurii vasculare.

Examinarea endoscopică a pacienților după rezecției endoscopice 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. Etapa 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 ECM exclude tratamentul endoscopic endoluminal și impune indicații pentru chirurgie laparoscopică sau deschisă cu rezecție în limitele securității oncologice și limfodisecție. Astfel în prima etapă este necesară eradicarea endoscopică 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. Chirurgia miniinvazivă endoluminală și laparoscopică antireflux reprezintă metode de tratament contemporan și necesare pentru a rezolva patologia dată. Există însă careva carențe la capitolul diagnostic precoce, precum și absența unui algoritm clar diagnostic-terapeutic, pentru a evita recidivarea acestei patologii, dar și pentru a minimaliza riscul formării adenocarcinomului esofagian – patologie care de altfel, are un pronostic sumbru.

Bibliografie

1. Conio M.și colab. *Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota*. Gut, 2009. 48, p.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, 2012; 30 p.
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 oesinofilic oesophagitis*. J Gastroenterol Hepatol 2016 Sep;39 Suppl 1:47_52 doi: 10.1016/S0210-5705(16)30174-1. PMID: 27888864.
8. Copăescu C. *Tratamentul laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian*. București: Celsius, 2012, p.166.
9. 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.
10. DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS et al. *Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunosomy for pathologic duodenogastric reflux*. Annals of Surgery. 1987; 206:414-426.
11. 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.
12. Hunter JG, Swanstrom L, Waring JP. *Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery. The impact of operative technique*. Ann Surg. 1996;224:51-57.
13. 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.
14. Fitzgerald RC. *Complex diseases in gastroenterology and hepatology: GERD, Barrett's, and esophageal adenocarcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3(6):529-37.
15. Freedman BE. *Synthetic meshes used for hiatal hernia repair are permanent and non-absorbable whereas biological meshes are integrated into the body*. J Med Case Rep. 2012; 6(1):234.
16. Kahrilas PJ. *Gastroesophageal reflux disease*. JAMA. 1996, vol.276, p.983-988.
17. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. *Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Am J Gastroenterol 2013; 108:308–328.
18. Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. *Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making*. World J Gastrointest Surg. 2016 Jan 27;8(1):77-83.
19. Perdakis G, Saeki S, Wilson P. *Alkaline Gastro-esophageal Reflux Disease*. In: Hinder R, ed. Gastro-esophageal Reflux Disease. RG Landes Co.; 1993. p. 73-91.
20. Tatarian T, Pucci MJ, Palazzo F. *A Modern Approach to the Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016 Mar;26(3):174-9.