

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

**ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT ÎN NEOPLASMUL ESOFAGIAN**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. RĂDUCU NEMEȘ**

**STUDENT-DOCTORAND:
DR. DUDU CATALIN**

**CRAIOVA
2015**

CUPRINS

| | |
|--|----|
| INTRODUCERE | 3 |
| 1 CAPITOLUL I ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE | 5 |
| 1.1 ELEMENTE DE ANATOMIE..... | 5 |
| 1.1.1 RAPORTURILE ESOFAGULUI..... | 6 |
| 1.1.2 VASCULARIZAȚIA..... | 8 |
| 1.1.2.1 ARTERELE..... | 8 |
| 1.1.2.2 VENELE..... | 9 |
| 1.1.2.3 LIMFATICELE..... | 10 |
| 1.1.3 INERVAȚIA..... | 11 |
| 1.1.4 STRUCTURA ESOFAGULUI..... | 12 |
| 1.2 ELEMENTE DE FIZIOLOGIE ESOFAGIANĂ..... | 13 |
| 2 CAPITOLUL II CANCERUL ESOFAGIAN | 15 |
| 2.1 EPIDEMIOLOGIE..... | 15 |
| 2.2 ETIOLOGIE..... | 16 |
| 2.2.1 RELAȚIA BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN-ESOFAG BARRETT..... | 16 |
| 2.2.2 HISTOGENEZA..... | 17 |
| 2.3 PATOGENIE..... | 18 |
| 2.4 ANATOMIE PATOLOGICĂ..... | 22 |
| 2.4.1 MACROSCOPIC..... | 22 |
| 2.4.2 MICROSCOPIC..... | 23 |
| 2.5 DIAGNOSTIC..... | 25 |
| 2.5.1 TABLOU CLINIC..... | 25 |
| 2.5.2 EXPLORĂRI PARACLINICE..... | 25 |
| 2.5.2.1 EXPLORĂRI IMAGISTICE..... | 25 |
| 2.5.2.2 EXPLORĂRI BIOLOGICE..... | 33 |
| 2.6 STADIALIZARE..... | 33 |
| 2.7 TRATAMENT..... | 40 |
| 2.7.1 TRATAMENTUL MULTIMODAL AL ESOFAGULUI BARRETT..... | 40 |
| 2.7.1.1 TRATAMENTUL MEDICAL..... | 41 |
| 2.7.1.2 TRATAMENTUL CHIRURGICAL..... | 41 |
| 2.7.2 TRATAMENTUL CANCERULUI DE ESOFAG..... | 41 |

| | | |
|---------|--|------------|
| 2.7.2.1 | TRATAMENTUL CHIRURGICAL..... | 42 |
| 2.7.2.2 | TRATAMENTUL PALIATIV..... | 49 |
| 3 | CAPITOLUL III MOTIVAȚIA STUDIULUI.OBIECTIVE.MATERIAL ȘI METODĂ..... | 50 |
| 4 | CAPITOLUL IV REZULTATE..... | 54 |
| 4.1 | INCIDENȚA,VÂRSTA,SEX,MEDIU DE PROVENIENȚĂ..... | 54 |
| 4.2 | FACTORI DE RISC..... | 57 |
| 4.3 | DIAGNOSTIC | 61 |
| 4.3.1 | DIAGNOSTIC CLINIC..... | 61 |
| 4.3.2 | DIAGNOSTIC BIOLOGIC..... | 64 |
| 4.3.3 | DIAGNOSTICUL IMAGISTIC ȘI ENDOSCOPIC..... | 64 |
| 4.3.3.1 | RADIOGRAFIA TORACOPULMONARĂ..... | 64 |
| 4.3.3.2 | TRANZITUL BARITAT..... | 65 |
| 4.3.3.3 | TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ..... | 66 |
| 4.3.3.4 | ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ..... | 67 |
| 4.3.4 | DIAGNOSTICUL MORFOPATOLOGIC..... | 71 |
| 4.4 | STADIALIZAREA..... | 89 |
| 4.5 | TRATAMENTUL..... | 91 |
| 4.6 | EVOLUȚIE POSTOPERATORIE..... | 97 |
| 5 | CAPITOLUL V DISCUȚII..... | 100 |
| 6 | CAPITOLUL VI CONCLUZII..... | 106 |
| 7 | CAPITOLUL VII BIBLIOGRAFIE..... | 109 |

CUVINTE CHEIE: cancer de esofag,factori de risc,diagnostic,stadializare ,tratament,algoritm diagnostic și terapeutic

INTRODUCERE

Cancerul esofagian, al 8-lea cancer ca frecvență în lume (aproximativ 1% din toate cancerurile și 6% din cancerurile gastrointestinale) este una dintre cele mai severe forme de cancer digestiv, grevat de o mortalitate încă foarte ridicată (a 6-a cauză de deces prin cancer), datorită faptului că diagnosticul este stabilit în stadii avansate în peste 50% din cazuri, în pofida faptului că disfagia, semnul revelator al bolii, apare relativ precoce și esofagul este unul dintre cele mai accesibile segmente ale tubului digestiv pentru investigațiile imagistice și endoscopice.

Diagnosticul este unul complex, clinic, paraclinic și morfologic. Sindromul esofagian, dominat de disfagie reprezintă principalul element al diagnosticului clinic, în timp ce investigațiile biologice nu prezintă nici un fel de specificitate pentru diagnosticul etiologic, fiind doar investigații de bilanț și monitorizare. Investigațiile imagistice și endoscopice reprezintă principalul mijloc de diagnostic preoperator, utile nu numai diagnosticului pozitiv, ci și stadializării preterapeutice; endoscopia digestivă superioară și ecoendoscopia reprezintă principalele mijloace de evaluare morfologică preoperatorie, iar biopsia endoscopică oferă posibilitatea certificării diagnosticului prin examen histopatologic, elemente extrem de importante pentru stabilirea conduitei terapeutice.

Tratamentul cancerului esofagian este unul complex multimodal, principalele criterii în alegerea metodelor terapeutice și a secvențialității acestora în cadrul algoritmului terapeutic fiind stadiul evolutiv al bolii, vârsta, starea generală și echilibrul biologic al pacientului. Chirurgia radicală (esofagectomia cu limfadenectomie) este „gold standardul” tratamentului pentru cancerurile de stadiul I și II și pentru tumorile rezecabile în stadiul local avansat, topografia tumorii, gradul invaziei parietale și extensiei regionale fiind criteriile de alegere a căii de abord, tipului și întinderii rezecției precum și a modalității de restabilire a continuității tubului digestiv. Procedeele paliative (chirurgicale sau endoscopice) împreună cu radio- și chimioterapia adjuvantă reprezintă tratamentul standard pentru cancerurile local avansate nerezecabile și pentru boala sistemică.

Incidența în continuă creștere a cancerului esofagian (locul 8 în lume) atât pe plan mondial cât și în țara noastră, precum și problemele deosebite de diagnostic, stadializare și tratament pe care acesta le pune în fața chirurgului, justifică pe deplin alegerea acestei teme de cercetare pentru prezenta teză de doctorat, iar valorificarea experienței Clinicii I Chirurgie Craiova mi-a oferit posibilitatea elaborării unui studiu retrospectiv ale cărui obiective au fost evaluarea incidenței și a grupelor populaționale de risc, studiul factorilor de risc și a elementelor etiopatogenice actuale, stabilirea unui algoritm de diagnostic clinic și paraclinic și a criteriilor de stadializare preterapeutică, stabilirea unei strategii terapeutice în funcție de stadiul evolutiv al bolii și compararea rezultatelor obținute cu cele din literatura de specialitate.

A. PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

Esofagul este un conduct musculo-membranos, care are rolul de a transporta bolul alimentar din orofaringe în stomac; este singurul viscer întins pe trei segmente ale corpului. Dimensiunile esofagului la adult; ele sunt în medie de 25 cm lungime și 15-25 mm diametru, cu variații în funcție de: tipul constituțional, sex, factori anatomici, vârsta. Limita superioară care îl separă de hipofaringe, corespunde unui plan orizontal ce trece anterior prin cartilajul cricoid iar posterior prin vertebra C5, iar limita inferioară, situată la nivelul cardiei, se proiectează la nivelul vertebrei toracice X sau XI. [1,2]

Topografic, în funcție de regiunea străbătută și de raporturile pe care le realizează cu organele din jur, esofagului i se descriu patru porțiuni distincte [1,2]:

- ❖ porțiunea cervicală (6-8 cm) are ca limite planul orizontal care trece prin vertebrele C6 și T2;
- ❖ porțiunea toracică are ca limite planul orizontal ce trece prin vertebrele T2 și T10. Crosa aortei și vena azygos împart la rândul lor esofagul toracic în două segmente: supraazygo-aortic și infraazygo-aortic;

- ❖ porțiunea diafragmatică – transhiatală (1 cm), corespunde pasajului esofagian transhiatal;
- ❖ porțiunea abdominală (2-3 cm) reprezintă segmentul intraabdominal al esofagului, până la deschiderea sa în stomac

CAPITOLUL II

CANCERUL ESOFAGIAN

Cancerul esofagian este al 8-lea cancer ca frecvență în lume și a 6-a cauză de deces prin cancer, fiind unul dintre cele patru cancere cu cel mai nefavorabil prognostic, alături de cancerul hepatic, pancreatic și pulmonar. (5)

Deși nu este cea mai frecventă patologie neoplazică, reprezentând cam 1% din toate cancerele și 6% din cancerele gastrointestinale, este unul dintre cancerele cu o rată a mortalității foarte crescută asemănătoare cancerului de pancreas și de 4 ori mai mare decât în cancerul rectal

O varietate de factori cauzatori au fost implicați în apariția bolii. În Statele Unite, cele mai multe cazuri de cancer esofagian se crede că pot fi atribuite consumului în exces de alcool și/sau unui istoric de lungă durată privind fumatul

. Riscul relativ crește cu cantitatea de tutun fumat și cantitatea de alcool consumat. Consumul de whisky pare a fi asociat unei incidențe mai înalte decât consumul de vin sau bere. Apariția cancerului esofagian a fost, de asemenea, asociată ingerării altor carcinogeni, cum ar fi nitriții, opiaceele fumate și toxinele fungice din legumele murate, precum și leziunile mucoasei cauzate de unele insulte fizice ca expunerea îndelungată la ceai extrem de fierbinte, ingerarea de leșie, leziuni induse prin iradiere și acalazia cronică.

B.PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL III

MOTIVAȚIA STUDIULUI. OBIECTIVE. MATERIAL ȘI METODĂ

Incidența în continuă creștere a cancerului esofagian (locul 8 în lume) atât pe plan mondial cât și în țara noastră, precum și problemele deosebite de diagnostic, stadializare și tratament pe care acesta le pune în fața chirurgului, justifică pe deplin alegerea acestei teme pentru prezenta teză de doctorat

Pornind de la statusul actual al problemei, sintetizat în capitolele părții generale, am efectuat un studiu clinic prospectiv și retrospectiv, valorificând experiența Clinicii I Chirurgie Craiova, materializată într-un număr de 49 cazuri de cancer de esofag Internate și tratate în clinică în ultimii 10 ani (2005-2014).

Am inclus în studiu numai cancerele esofagiene adevărate, cancerele joncțiunii eso-gastrice fiind excluse, având în vedere că acestea sunt astăzi considerate o entitate anatomo-clinică aparte, bine definită, cu etiopatogenie, tablou clinic și algoritm terapeutic standardizat.

CAPITOLUL IV

REZULTATE

În studiul efectuat de noi ,cancerul esofagian s-a situat pe poziția a IV-a, după cancerul de colon, cancerul de rect și cancerul gastric, reprezentând 4.03% din totalul tumorilor tubului digestiv; de remarcat faptul că a existat o egalitate aproape perfectă între incidența cancerului esofagian și cea a cancerului de joncțiune eso-gastrică, recunoscut ca entitate anatomo-clinică bine definită, în condițiile în care, conform clasificării Siewert, cancerul de joncțiune eso-gastrică include și adenocarcinoamele esofagului distal localizate la 1-5 cm deasupra joncțiunii eso-gastrice, dezvoltate pe zone de metaplazie intestinală specializată. Au fost înregistrate un număr de 4,9 cazuri noi/an în medie, cu limite între 2 și 14 cazuri noi/an, remarcând de asemenea tendința evidentă de creștere în ultimii 5 ani, cu vârful în 2014 (12 cazuri noi/an).

În studiul personal, incidența cancerului esofagian în funcție de vârstă și sex a respectat în general datele raportate în literatură.

Vârsta medie a pacienților a fost de 63 ani, cu limitele intervalului de 44, respectiv 83 ani și incidența maximă în decada a VI-a de viață.

În stabilirea diagnosticului am folosit un algoritm diagnostic care a inclus examenul clinic, investigații biologice, imagistice și endoscopice, diagnosticul de certitudine fiind stabilit pe baza examenului histopatologic pe fragmente bioptice, recoltate prin endoscopie sau prin examenul morfologic complet al pieselor de exereză.

Toți bolnavii care au suferit proceduri paliative au avut o evoluție postoperatorie imediată simplă, fără complicații și/sau decese; la externare au fost îndrumați către clinicile de oncologie pentru monitorizare și tratament specific (chimio- și radioterapie adjuvantă). Din păcate, nu deținem date referitoare la evoluția lor la distanță și rata de supraviețuire.

Evoluția postoperatorie a bolnavilor la care s-au practicat intervenții radicale a fost favorabilă în 10 cazuri. Au fost înregistrate 8 complicații postoperatorii imediate (2 complicații generale și 6 complicații locale) și 4 decese.

Dintre complicațiile generale am înregistrat pleurezia bilaterală cu insuficiență respiratorie acută într-un caz, remisă sub tratament conservator, și embolia pulmonară soldată cu deces în alt caz.

CAPITOLUL V

DISCUȚII

Cancerul esofagian este unul dintre cele mai severe cancere ale tubului digestiv; al 8-lea cancer ca frecvență în lume și a 6-a cauză de deces prin cancer, reprezintă, alături de cancerul hepatic, pancreatic și pulmonar, unul dintre cancerele cu cel mai nefavorabil prognostic.

Incidența cancerului esofagian, evaluată în literatură la 1% din totalul cancerelor și 6% din cancerele tubului digestiv, crește paralel cu vârsta. În regiunile cu incidență crescută, frecvența apariției cancerului esofagian crește progresiv după vârsta de 25 de ani, cu incidența maximă în grupa de vârstă 60-70 de ani, fapt confirmat și de studiul nostru, 59.1% din cazuri fiind întâlnite la bolnavii peste 60 ani.

Predominanța cancerului esofagian la bărbați este certă, confirmată și de studiul nostru (sex ratio= 16/1), fapt ce poate fi explicat parțial prin numărul mai mare de consumatori de alcool și fumători în rândul bărbaților. Studii recente, precum cel al lui Yang și colab. (2011) au arătat că numai factorii de risc singuri nu pot explica în

totalitate incidența mult mai mare a cancerului esofagian la bărbați și au adus în discuție posibilul rol protector al estrogenului.

Deși mediul de proveniență al bolnavilor nu este menționat în literatură ca factor de risc, semnalăm incidența mai mare a cancerului esofagian la bolnavii proveniți din mediul rural comparativ cu cei din mediul urban (1,57/1 în studiul nostru, comparativ cu 1,3/1 în literatură). Această constatare se poate înscrie în datele studiului realizat de Nagel în 2007 pe un lot de 52.000 de persoane din 10 țări europene, conform căruia incidența cancerului esofagian este mai mare în mediile sărace și în rândul populațiilor cu un nivel educațional mai scăzut. [75]

Etiopatogenia cancerului esofagian este încă neclară, fiind implicați mai mulți factori de risc.

Consumul cronic de alcool (prezent în 69% din cazurile noastre) este considerat principalul factor de risc, iar asocierea fumatului (43%) potențează dezvoltarea neoplaziei. Riscul relativ la bărbații albi care consumă alcool în cantități mari și fumează este de 35,4 ori mai mare decât în cazul bărbaților din aceeași regiune care nu consumă alcool și nu fumează. În cazul bărbaților de culoare, riscul este de aproximativ 149,5 ori mai mare [25]. Alcoolul alterează ADN-ul celular prin scăderea activității metabolice intracelulare alterând în acest fel funcția de detoxificare și în același timp accelerând oxidarea [26]. El este un solvent cu specificitate pentru compușii liposolubili și permite carcinogenilor din tutun să străbată epitelium esofagian cu mai multă ușurință [27]. Patogenia pare a fi legată de inflamația epitelium scuamos care duce la displazie și malignizare in situ [28].

Inflamația cronică constituie substratul apariției metaplaziei intestinale indiferent de etiologie. Refluxul gastro-esofagian cronic (16.3% în studiul personal) determină inflamația și ulcerația epitelium scuamos, care, dacă persistă, determină apariția metaplaziei intestinale [29,30]. Epitelium scuamos devine inițial epitelium columnar de tip cardinal alcătuit din epitelium columnar mucinos și glande mucoase sau mixte muco-oxintice înainte de intestinalizare. Persistența agresiunii și a inflamației cronice transformă epitelium columnar mucinos în fenotip intestinal ca rezultat al reacției metaplazice secundare [31,31]. Majoritatea autorilor sunt de acord că secvența patogenică este următoarea: boală de reflux – metaplazie intestinală – displazie (incompletă, completă) – carcinom in situ, apoi invaziv. Displazia este interpretată ca precursora a cancerului invaziv, iar displazia de tip înalt este frecvent asociată cu adenocarcinomul. [33]

În esofagul Barrett (10% în studiul personal), metaplazia se caracterizează prin înlocuirea epitelului scuamos esofagian normal cu un epiteliu columnar specializat. Inițial apare la nivelul zonei de tranziție și se extinde proximal. Refluxul este deosebit la pacienții cu esofag Barrett față de cei cu esofagită de reflux, fiind mixt, acid și biliar și are caracter difuz (duodeno-gastro-esofagian) [13;14]. Riscul de apariție al esofagului Barrett crește de trei ori la cei cu simptome vechi de 1-5 ani și de 6,4 ori la cei cu simptomatologie mai veche de 10 ani [15]. Progresia spre cancer poate fi explicată de persistența refluxului acid sau a sărurilor biliare la o parte a pacienților cu esofag Barrett. Refluxul sărurilor biliare persistă la 20-34 % din pacienții tratați medical, iar 10-50 % dintre pacienții cu fundoplicatură prezintă recurența refluxului la câțiva ani de la operație.

În studiul nostru din 8 pacienți diagnosticați histopatologic cu adenocarcinom, 5 pacienți erau cunoscuți cu esofag Barrett și la alți 3 au fost identificate leziuni de reflux gastroesofagian.

Diagnosticul cancerului esofagian se stabilește pe baza unui algoritm care include examenul clinic, investigații biologice, imagistice și endoscopice, diagnosticul de certitudine fiind stabilit histopatologic pe fragmente recoltate prin biopsie endoscopică sau prin examenul morfologic complet al pieselor de exereză.

Sindromul esofagian constituie principalul element al diagnosticului clinic; disfagia reprezintă cel mai important simptom în depistarea precoce a cancerului esofagian, fiind remarcată ușor de către pacienți. Din păcate disfagia nu îngrijorează suficient de mult o mare parte a pacienților (cu precădere cei din mediu rural, cu un nivel educațional scăzut) încât să îi facă să se prezinte la medic, ceea ce face ca diagnosticul să fie stabilit în prea multe cazuri în stadii avansate (III și IV) ale bolii, în pofida unei simptomatologii evidente și a accesibilității investigațiilor imagistice și endoscopice. Durerea retrosternală de intensitate variabilă este întâlnită în aproximativ 50% din cazuri, în timp ce celelalte semne ale sindromului esofagian (sialoreea și regurgitațiile) sunt rareori prezente, probabil datorită faptului că evoluția rapidă spre stenoza a cancerului esofagian nu permite apariția unei dilatații importante a esofagului suprastenotic, care stă la baza apariției acestor semne. Scăderea ponderală importantă, uneori până la cașexie, semnele de deshidratare și sindromul de impregnare neoplazică, consecința deficitului de aport și caracterului consumptiv al bolii, însoțesc de regulă disfagia, dar sunt puțin utile diagnosticului precoce, ele fiind apanajul fazelor avansate.

Nu există un sindrom biologic caracteristic, investigațiile biologice fiind investigații de bilanț, fără specificitate pentru diagnosticul etiologic, utile reechilibrării și monitorizării bolnavului pre, intra- și postoperator. Markerii tumorali (CA 19-9 și HER2), de

asemenea fără specificitate sunt utili pentru evaluarea prognosticului bolii și monitorizarea răspunsului terapeutic.

Diagnosticul aparține investigațiilor imagistice și endoscopice, a căror valoare este însă inegală.

Tranzitul baritat, investigația de elecție până la introducerea endoscopiei digestive, evidențiază tumora, evaluează gradul obstrucției și starea esofagului supratumoral. Limitele metodei sunt legate de dificultatea identificării cancerelor superficiale, dezavantaj eliminat în mare parte de explorarea cu dublu contrast, precum și de faptul că nu poate preciza natura benignă sau malignă a tumorii și nici gradul invaziei locale; este de asemenea contraindicată când există suspiciunea clinică a unei fistule eso-bronșice.

Radiografia toraco-pulmonară simplă (efectuată la toți pacienții) este o investigație imagistică de rutină, care poate identifica prezența metastazelor pulmonare și a adenopatiei tumorale la nivelul hilurilor pulmonare.

Tomografia computerizată este cea mai utilizată investigație imagistică pentru stadializare preoperatorie (permite identificarea invaziei locale și prezența metastazelor la distanță), aprecierea eficienței terapiei neoadjuvante și depistarea recidivelor.

Endoscopia digestivă superioară cu biopsie și ecoendoscopia sunt principalele metode de evaluare morfologică preoperatorie, permițând stabilirea topografiei tumorii, evaluarea formei anatomo-clinice, gradului obstrucției tumorale și al invaziei loco-regionale, precum și prelevarea unui fragment biptic pentru examenul histopatologic. Informațiile oferite de ecoendoscopie sunt mai precise pentru aprecierea stadializării loco-regionale decât cele oferite de CT, care este însă superioară în aprecierea invaziei sistemice.

Distribuția topografică a tumorilor, relevată de investigațiile imagistice și endoscopice (51% 1/3 inferioară, 32% 1/3 medie și 16% 1/3 superioară) corespunde datelor din literatură, chiar dacă pentru unii autori (Internnullo 2008) [76] predominanța tumorilor localizate în 1/3 inferioara este mult mai pregnantă (81%). Forma protruzivă a fost principala formă macroscopică de tumoră, identificată endoscopic și imagistic, urmată în ordine de forma stenozantă și forma ulcerativă, toate tipurile de tumoră realizând în final o obstrucție completă sau parțială a lumenului esofagian, relevată clinic de severitatea disfagiei.

Diagnosticul de certitudine aparține examenului histopatologic efectuat pe eșantioane recoltate biptic și pe piesele de exereză, tipul histologic predominant fiind

carcinomul scuamos pentru cancerele situate în 1/3 superioară și medie și adenocarcinomul pentru cancerele 1/3 inferioare, situate în vecinătatea cardiei.

Stadializarea preterapeutică în sistemul TNM, folosind datele oferite de investigațiile morfologice imagistice și endoscopice au relevat faptul că toate cazurile luate în studiu au aparținut stadiilor avansate ale bolii: 31 (63.2%) stadiul III (IIIA 7 cazuri, IIIB 1 caz și IIIC 23 cazuri) și 14 (28.5%) stadiul IV, restul de 4 cazuri fiind nestadializate.

Tratamentul cancerului esofagian este un tratament complex medical și chirurgical, tratamentul trimodal (chimio- și radioterapie neoadjuvantă urmate de chirurgie) fiind algoritmul cel mai intens studiat în ultima decadă. Eficacitatea acestei abordări a fost obiectul a patru studii clinice [64,65,66,67], primul și ultimul dintre ele consemnând o rată de supraviețuire mai mare pentru tratamentul trimodal, în timp ce în celelalte două studii rata de supraviețuire raportată a fost similară.

Clasificarea stadială este cel mai important criteriu în alegerea algoritmului terapeutic. Din păcate, atât în studiul nostru cât și în multe din studiile din literatură, bolnavii cu cancer esofagian sunt diagnosticați în stadii avansate (63.2% stadiul III și 28.5% stadiul IV), în ciuda faptului că esofagul reprezintă unul din segmentele tubului digestiv cele mai accesibile investigațiilor imagistice și endoscopice, care stabilesc de regulă diagnosticul. Explicația acestui fapt rezidă, cel puțin în parte, din particularitățile sindromului esofagian din cancer și anume că, din păcate, disfagia, care apare destul de precoce, nu îngrijorează suficient de mult o mare parte a pacienților (cu precădere cei din mediu rural, cu un nivel educațional scăzut) încât să îi facă să se prezinte la medic, durerea retrosternală lipsește de regulă la debut, iar celelalte semne ale sindromului esofagian (regurgitațiile și sialoreea) sunt rareori prezente, probabil datorită faptului că evoluția rapidă spre stenoza a cancerului esofagian nu permite apariția unei dilatații importante a esofagului suprastenotic, care stă la baza apariției acestor semne.

În prezent clasificarea UICC (Union for International Cancer Control), împarte bolnavii, din punct de vedere terapeutic, în două categorii distincte fiecare cu indicații diferite de tratament:

- pacienți cu invazie loco-regională (T și N) aflați în diverse stadii evolutive
- pacienți cu invazie sistemică (M1).

Pentru bolnavii cu invazie neoplazică sistemică nu există tratament curativ, iar aceștia, împreună cu cancerele avansate loco-regional, care prezintă contraindicații ale

chirurgiei radicale, însumează aproximativ 50% din cazuri și beneficiază exclusiv de tratament paliativ chirurgical sau endoscopic (19 cazuri în studiul nostru). La acești pacienți chimio și radioterapia adjuvantă reprezintă astăzi standardul în tratamentul nechirurgical al bolii local avansate și sistemice.

În cazul pacienților cu invazie tumorală loco-regională chirurgia rezețională rămâne standardul de aur și faptul că prognosticul bolii este profund influențat de invazia limfatică impune necesitatea limfadenectomiei de principiu, atât pentru scăderea riscului recidivei cât și pentru stabilirea stadializării reale (pTNM). Topografia tumorii, invazia circumferențială și în înălțime, precum și extensia loco-regională sunt criteriile care stau la baza alegerii căii de abord, întinderii rezeției și a modalităților de restabilire a tranzitului. Esofagectomia prin dublu abord toraco-abdominal (procedeul Ivor-Lewis) a fost operația de elecție folosită de noi în 8 cazuri cu tumori situate în 1/3 medie sau în porțiunea cranială a 1/3 inferioare, având ca dezavantaj major gravitatea mult mai mare a unei eventuale fistule postoperatorii la nivelul anastomozei intratoracice. Esofagectomia prin triplu abord abdominal-toracic-cervical Mac Keown (toracotomie posterolaterală dreaptă, laparotomie și incizie laterocervicală stângă) este procedeul de ales pentru cancerul 1/3 superior al esofagului (4 cazuri) în timp ce abordul exclusiv abdominal (2 cazuri) este o opțiune de elecție pentru cancerul esofagului abdominal, extinse mai degrabă spre cardiac decât cranial. Pentru restabilirea tranzitului am folosit aproape în exclusivitate stomacul (13 cazuri din 14 operate radical), pornind de la avantajele cunoscute ale utilizării acestuia:

- ❖ lungime suficientă pentru a ajunge în regiunea cervicală la majoritatea pacienților, putând fi folosit chiar ca partener de anastomoză cu faringele [Akiyama și colab. 1978];
- ❖ necesită o singură anastomoză pentru reîntregirea tractului alimentar;
- ❖ utilizare relativ facilă din punct de vedere tehnic;
- ❖ epiplonul adiacent este o resursă importantă pentru manșonarea anastomozei;
- ❖ nu prezintă risc septic deosebit datorită lipsei unei flore periculoase ca în cazul colonului.

Din păcate, chirurgia radicală cu intenție de curativitate oncologică, este grevată de o morbiditate postoperatorie importantă, fistula anastomotică (6 cazuri) fiind principala complicație locală și de o mortalitate postoperatorie încă ridicată (4 cazuri din 14 operate), iar rata recidivei locale a fost de 14.28%.

Au fost propuse mai multe algoritmi pentru terapia multimodală a cancerului esofagian: chimioterapie neoadjuvantă + chirurgie, radioterapie neoadjuvantă + chirurgie și chimio-radioterapie neoadjuvantă urmată de chirurgie, ultimul algoritm.

Mijloacele terapeutice, atât chirurgia, cât și terapia neoadjuvantă și adjuvantă sunt aceleași pentru cele două tipuri histopatologice principale de cancer esofagian, carcinomul scuamos și adenocarcinomul.

CAPITOLUL VI

CONCLUZII

1 Cancerul esofagian este unul dintre cele mai severe cancere ale tubului digestiv; al 8-lea cancer ca frecvență în lume și a 6-a cauză de deces prin cancer.

2 Incidența cancerului esofagian, evaluată în literatură la 1% din totalul cancerelor și 6% din cancerele tubului digestiv (4.01% în studiu personal), crește paralel cu vârsta, fapt confirmat și de studiul nostru (59.1% din cazuri întâlnite la bolnavii peste 60 ani).

3 Predominanța netă a cancerului esofagian la bărbați, (sex ratio= 16/1 în studiu personal), fapt explicat parțial prin numărul mai mare de consumatori de alcool și fumători în rândul bărbaților, rolul protector al estrogenilor fiind de asemenea implicat.

4 Incidența mai mare a cancerului esofagian la bolnavii proveniți din mediul rural comparativ cu cei din mediul urban (1,57/1 în studiul nostru, comparativ cu 1,3/1 în literatură).

5 Sindromul esofagian constituie principalul element al diagnosticului clinic; disfagia reprezintă cel mai important simptom în depistarea precoce a cancerului esofagian (87.7% în studiu personal).

6 Diagnosticul aparține investigațiilor imagistice și endoscopice, a căror valoare este însă inegală.

7 Tranzitul baritat (25 cazuri =51.02%) a identificat stenoza esofagiană în 14 (56.0%) cazuri, imagine lacunară în 9 (36,0%) cazuri și existența unei fistule eso-bronșice în 2 (8%) cazuri.

8 Radiografia toraco-pulmonară – investigație imagistică de rutină, efectuată în toate cazurile, a evidențiat prezența metastazelor pulmonare (4 cazuri = 8.16%) și adenopatia hilară tumorală (2 cazuri = 4.08%).

9 Tomografia computerizată (25 cazuri = 51%) - cea mai utilizată investigație imagistică pentru stadializare preterapeutică, aprecierea eficienței terapiei neoadjuvante și depistarea recidivelor - a permis identificarea invaziei loco-regionale (invazia circumferențială a esofagului 6 cazuri, invazia aortei și pleurei stângi 1 caz) și prezența metastazelor la distanță în 18 cazuri.

10 Endoscopia digestivă superioară cu biopsie (42 cazuri - 85.7%) și ecoendoscopia (12 cazuri - 25%) - principalele metode de evaluare morfologică preoperatorie au permis stabilirea topografiei tumorii, evaluarea formei anatomo-clinice, gradului obstrucției tumorale și al invaziei loco-regionale, precum și prelevarea unui fragment biptic pentru examenul histopatologic.

11 Distribuția topografică a tumorilor, relevată de investigațiile imagistice și endoscopice (51% 1/3 inferioară, 32% 1/3 medie și 16% 1/3 superioară) corespunde datelor din literatură, chiar dacă pentru unii autori predominanța tumorilor localizate în 1/3 inferioara este mult mai pregnantă (81%).

12 Forma protruzivă (20 cazuri) a fost principala formă macroscopică identificată de investigațiile imagistice, urmată în ordine de forma stenozantă (13 cazuri) și ulcerativă (9 cazuri), realizând o obstrucție parțială a lumenului esofagian în 17 cazuri și infranșisabilă în 24 cazuri.

13 Invazia loco-regională identificată ecoendoscopic a interesat cardia în 3 cazuri, aorta și pleura stângă în câte 1 caz.

14 Diagnosticul de certitudine aparține examenului histopatologic efectuat pe eșantioane recoltate biopsic (35 cazuri - 71,43%) și pe piesele de exereză (14 cazuri - 28,57%), tipul histologic predominant fiind carcinomul scuamos pentru cancerele situate în 1/3 superioară și medie și adenocarcinomul pentru cancerele 1/3 inferioare, situate în vecinătatea cardiei.

15 Stadializarea preterapeutică efectuată pe baza datelor oferite de investigațiile morfologice imagistice și endoscopice au relevat faptul că toate cazurile luate în studiu

au aparținut stadiilor avansate ale bolii: 31 (63.2%) stadiul III (III A 7 cazuri, III B 1 caz și III C 23 cazuri) și 14 (28.5%) stadiul IV, restul de 4 cazuri fiind nestadializate.

16 Tratamentul cancerului esofagian este un tratament complex multimodal, alegerea mijloacelor terapeutice și a secvențialității acestora în cadrul algoritmului terapeutic fiind în funcție de stadiul evolutiv al bolii, vârsta, starea generală și echilibrul biologic al pacientului.

17 Chirurgia rezecțională (esofagectomie + limfadenectomie) reprezintă standardul de aur al tratamentului stadiilor I și II, precum și al cancerelor local avansate rezecabile, topografia tumorii, gradul invaziei peretelui esofagian și extensia loco-regională fiind criteriile care stau la baza alegerii căii de abord, întinderii rezecției și a modalităților de restabilire a tranzitului.

18 Esofagectomia prin dublu abord toraco-abdominal (procedeul Ivor-Lewis) a fost operația de elecție (8 tumori situate în 1/3 medie sau în porțiunea cranială a 1/3 inferioare); esofagectomia prin triplu abord Mac Keown (abdominal, toracic și cervical) este procedeul de ales pentru cancerurile 1/3 superioare a esofagului (4 cazuri) în timp ce abordul exclusiv abdominal (2 cazuri) este opțiunea de elecție pentru cancerurile esofagului abdominal.

19 Anastomoza eso-gastrică intratoracică – principala modalitate de restabilire a tranzitului (13 cazuri din 14 operate radical).

20 Chirurgia radicală cu intenție de curativitate oncologică este grevată de o morbiditate postoperatorie importantă, fistula anastomotică (6 cazuri) fiind principala complicație locală și de o mortalitate postoperatorie încă ridicată (4 cazuri din 14 operate), iar rata recidivei locale a fost de 14.28%.

21 Tratamentul paliativ chirurgical sau endoscopic (19 cazuri) este rezervat bolnavilor cu invazie neoplazică sistemică și/sau cancerelor avansate loco-regional, care prezintă contraindicații ale chirurgiei radicale.

22 Chimio și radioterapia adjuvantă reprezintă astăzi standardul în tratamentul nechirurgical al bolii local avansate și sistemice.

CAPITOLUL VII

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 1 Papilian: Anatomia omului. Splahnologia. Ediția a Xa.
- 2 Cezar Th. Niculescu: Anatomia funcțională a toracelui - Editura Univ. "Carol Davila" București 2001;
- 3 Ion Albu, Radu Georgia: Anatomie topografică - Editura All. București 1998
- 4 Mariana Artino, Simona Tache: Fiziologia aparatului digestiv - Editura Medicală Universitară "Iuliu Hașeganu" Cluj-Napoca 1998
- 5 Gheorghe C., Pascu O., Cancerul esofagian. În ghiduri și protocoale de practică medicală în gastroenterologie Vol1. Cancerile digestive. Coordonator Stanciu C., Ed Junimea, Iași 2007; 9-27.
- 6 Leonard DG, Kelsen DP, Allegra CJ. Esophageal cancer. In: Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, editors, Bethesda Handbook of Clinical Oncology, 2nd edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 61-71
- 7 Zatonski și colab., 1996
- 8 European Cancer Observatory web site, 2008
- 9 Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage and age. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1184-1187 [PMID:18695138 DOI: 10.1093/jnci/djn211
- 10 Naef A. P., Savary M., Ozzelo L.: Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition. J Thorac Cardiovasc Surg 71:826,1975.
- 11 Nandurkar S, Talley NJ. Barrett's esophagus: the long and the short of it. Am J Gastroenterol. 1999;94:30-40.
- 12 Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, et al. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. Mayo Clin Proc. 1994;69:539-547.
- 13 Gottfried MR, McClave SA, Boyce HW. Incomplete intestinal metaplasia in the diagnosis of columnar lined esophagus (Barrett's esophagus). Am J Clin Pathol. 1989;92:741-746.

- 14 Dent J., Bremer C.G., Collen M.J. et al: Barrett's esophagus. *J. Gastroenterol Hepatol* 6:1, 1991.
- 15 Jass JR. Mucin histochemistry of the columnar epithelium of the esophagus: a retrospective study. *J Clin Pathol.* 1981;34:866-870.
- 16 Lieberman D.A., Oehlke M., Helfand M. et al. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. Gorge consotium. Gastroenterology Outcomes Research Group in Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1293-7.
- 17 Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-esophageal reflux disease. *Lancet.* 1990;335:205-208.
- 18 Marshall E., Anggiansah A.,Owen W.J. Bile in esophagus: Clinical relevance and ambulatory detection. *Br J surg* 1997; 84; 21
- 19 Sital R.R., de Rooij F.W. et al. Barrett's esophagus in associated with reflux of secondary bile acids into the esophagus. *Gastroenterology.* 2005; 128 (suppl 2):A-34.
- 20 Fitzgerald R.C. Complex deseases in gastroenterology and hepatology: GERD, Barrett's and esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(6):529-37.
- 21 Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer.* 1994;57:324-329.
- 22 Krishnamurthy S, Dayal Y. Pancreatic metaplasia in Barrett's esophagus. An imunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1172–1180
- 23 Johnston MH, Hammond AS, Laskin W, et al. prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1507-1511.
- 24 Byrne JP, Bhatnagar S, Hamid B, et al. Comparative study of intestinal metaplasia and mucin staining at the cardia and esophagogastric junction in 225 symptomatic patients presenting for diagnostic open-access gastroscopy. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:98-103.
- 25 Brown LM, Hoover RN, Greenberg RS, Schoenberg JB, Schwartz AG, Swanson GM, Liff JM, Silverman DT, Hayes RB, Potttern LM. Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use? *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1340-1345 [PMID: 8064893 DOI: 10.1093/jnci/86.17.1340]

- 26 Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, Sankaranarayanan R. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol* 2008; 44: 446-454 [PMID: 17933578 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2007.06.002]
- 27 Blot W, McLaughlin J, Fraumeni JF. Esophageal Cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention* Edited. Schottenfeld D, Fraumeni J ed. New York: Oxford University Press, 2006: 697-706
- 28 Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic Risk Factors for Esophageal Cancer Development. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 2461-2464 [PMID: 22320939]
- 29 ***Reuters Health Information 2007. Abdominal Obesity, Not BMI, a Risk Factor for Barrett's esophagus *Gastroenterol* 2007; 133:34-41, 343-344.
- 30 Spechler S.J., Lee E., Ahnen D., Goyal RK., Hirano I., Ramirez F., Raufman J.P., Sampliner R., Schnell T., Sontag S., Vlahcevic ZR., Young R., Williford W., Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 2331-2338.
- 31 De Messter S.R., Wickramasinghe K.S., Lord R.V.N. et al. Cytokeratin and DAS-1 immunostaining reveal similarities among cardia mucosa, CIM and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10); 1072-9.
- 32 Offner FA, Lewin KJ, Weinstein WM. Metaplastic columnar cells in Barrett's esophagus: a common and neglected cell type. *Hum Pathol.* 1996;27:885-889.
- 33 Ormsby AH, Goldblum JR, Rice TW, et al. Cytokeratin subsets can reliably distinguish Barrett's esophagus from intestinal metaplasia of the stomach. *Hum Pathol.* 1999;30:288-294.
- 34 Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 122: 26-33 [PMID: 11781277 DOI: 10.1053/gast.2002.30297]
- 35 Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375-1383 [PMID: 21995385 DOI: 10.1056/NEJMoa1103042]
- 36 Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797 [PMID: 18341497 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x]

37 Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831: 1533-1541 [PMID: 23500888 DOI: 10.1016/j.bbaliip.2013.02.010]

38 Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000;29:645–654.

39 Orengo MA, Casella C, Fontana V et al. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986-1997. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:739-746.

40 Geisinger, K.R., Teot, L.A., Richter, J.E. - A comparative cytopathologic and histologic study of atypia, dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Cancer*, 1992, 69:8.